

# ANALIZA KLINICZNA

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

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 .....	13
1.1.	Cel analizy.....	13
1.2.	Problem decyzyjny .....	13
1.2.1.	Populacja.....	13
1.2.2.	Interwencja .....	14
1.2.3.	Komparatory .....	14
1.2.4.	Punkty końcowe.....	16
2.	Problem zdrowotny .....	18
2.1.	Definicja.....	18
2.2.	Epidemiologia.....	18
2.3.	Etiologia.....	19
2.4.	Historia naturalna choroby i rokowanie.....	20
2.5.	Rozpoznanie .....	20
2.6.	Stosowane obecnie metody leczenia.....	22
3.	Oceniana interwencja i komparatory .....	24
3.1.	Lewetyracetam.....	24
3.2.	Karbamazepina.....	25
3.3.	Walproinian .....	27
4.	Metodyka analizy klinicznej.....	30
4.1.	Etapy analizy klinicznej.....	30
4.2.	Kryteria włączania i wykluczania doniesień naukowych .....	30
4.3.	Źródła danych.....	33
4.4.	Strategia wyszukiwania .....	34
4.5.	Selekcja informacji .....	34
4.6.	Ocena jakości informacji .....	35
4.7.	Ekstrakcja danych.....	36

4.8.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych .....	36
4.9.	Analiza statystyczna .....	36
5.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	38
6.	Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy.....	40
7.	Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań RCT .....	42
7.1.	Brak napadów padaczkowych .....	42
7.2.	Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych .....	46
7.3.	Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych.....	46
7.4.	Utrata z powodu braku skuteczności .....	47
7.5.	Niepowodzenie leczenia .....	49
7.6.	Ukończenie badania .....	50
7.7.	Czas do niepowodzenia leczenia .....	53
7.8.	Czas do remisji napadów padaczkowych .....	53
7.9.	Czas do pierwszego napadu padaczkowego .....	54
7.10.	Jakość życia związana ze zdrowiem .....	54
7.10.1.	Opis zastosowanych w badaniach narzędzi oceny jakości życia .....	54
7.10.2.	Wyniki dotyczące oceny jakości życia .....	55
7.11.	Zgony .....	56
7.12.	Działania niepożądane .....	56
7.13.	Ciężkie i poważne działania niepożądane .....	58
7.14.	Ból głowy .....	59
7.15.	Zmęczenie .....	60
7.16.	Senność .....	61
7.17.	Zawroty głowy .....	62
7.18.	Zapalenie górnych dróg oddechowych .....	64
7.19.	Biegunka .....	65
7.20.	Nudności.....	66
7.21.	Depresja .....	67

7.22. Wzrost masy ciała.....	68
7.23. Wysypka .....	69
7.24. Pozostałe działania niepożądane .....	71
8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....	72
8.1. Ocena bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych ogółem .....	72
8.1.1. Myśli i zachowania samobójcze .....	73
8.1.2. Ciężkie skórne działania niepożądane .....	75
8.1.3. Behawioralne/poznawcze działania niepożądane .....	76
8.1.4. Zaburzenia kostne .....	76
8.1.5. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w ciąży.....	77
8.2. Lewetyracetam.....	81
8.3. Karbamazepina.....	87
9. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	94
9.1. Podsumowanie wyników badań RCT .....	94
9.2. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	95
9.3. Wnioski końcowe .....	96
10. Ograniczenia .....	98
11. Dyskusja .....	100
12. Bibliografia.....	103
13. Spis tabel .....	109
14. Spis rysunków .....	112
15. Aneks .....	113
15.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy .....	113
15.2. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji.....	119
15.3. Zestawienie i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych .....	122
15.4. Wytyczne postępowania i rekomendacje w ocenianym wskazaniu .....	126
15.5. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia.....	126
15.6. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych.....	131

15.7. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	132
15.8. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych.....	133

## Wykaz skrótów i akronimów

AE	Działanie/działania niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i> )
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego ( <i>Decision Problem Analysis</i> )
b.d.	Brak danych
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
CBZ	Karbamazepina ( <i>Carbamazepine</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
CI	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDD	Dobowa dawka leku ( <i>Defined Daily Dose</i> )
EEG	Elektroencefalografia ( <i>Electroencephalography</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5D</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
GBP	Gabapentyna ( <i>Gabapentin</i> )
HR	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa ( <i>International League Against Epilepsy</i> )
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ISRCTN Register	<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to treat analysis</i> )
LEV	Lewetyracetam ( <i>Levetiracetam</i> )
LPP	Leki przeciwpadaczkowe ( <i>Antiepileptic drugs</i> )
LTG	Lamotrygina ( <i>Lamotrigine</i> )
MD	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza ITT ( <i>Modified ITT</i> )
N	Liczba pacjentów ogółem

n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
NETSCC, HTA	<i>NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre, HTA</i>
NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NS	Nieistotny Statystycznie ( <i>Not Statistically Significant</i> )
OR	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
OXC	Okskarbazepina ( <i>Oxcarbazepine</i> )
p	Wartość p ( <i>p-value</i> )
PHB	Fenobarbital ( <i>Phenobarbital</i> )
PHT	Fenytoina ( <i>Phenytoin</i> )
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PLC	Placebo ( <i>Placebo</i> )
PP	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol Analysis</i> )
QOLIE-31	<i>Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Bezwzględna różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
RK AOTM	Rada Konsultacyjna AOTM
RR	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
SAE	Ciężkie działanie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
SD	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
SUDEP	Niespodziewane nagłe zgony w przebiegu padaczki ( <i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> )
TGB	Tiagabina ( <i>Tiagabine</i> )
TPM	Topiramate ( <i>Topiramate</i> )
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGB	Wigabatryna ( <i>Vigabatrin</i> )
VPA	Walproinian ( <i>Valproate</i> )
WMD	Średnia ważona różnica ( <i>Weighted Mean Difference</i> )
ZNS	Zonisamid ( <i>Zonisamide</i> )



# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) lewetyracetamu (Levetiracetam GSK®) w monoterapii padaczki zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK®, a także porównanie efektywności klinicznej lewetyracetamu z innymi, dostępnymi w Polsce, lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w ocenianym wskazaniu – karbamazepiną oraz walproinianem.

## Metodyka analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji terapeutycznych zawartymi w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. Ocenę skuteczności oparto na wynikach badań RCT bezpośrednio porównujących lewetyracetam z wybranym do analizy komparatorem – karbamazepiną. Nie odnaleziono badań RCT oceniających lewetyracetam względem walproinianu w ocenianym wskazaniu. Analiza profilu bezpieczeństwa leków została rozszerzona o prace inne niż randomizowane badania kliniczne, ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone a priori kryteria włączenia. Selekcja badań dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie. W 2 badaniach RCT, na wynikach których opiera się wnioskowanie niniejszej analizy, uczestniczyli pacjenci w wieku  $\geq 16$  lat z nowo zdiagnozowaną padaczką z różnymi typami napadów padaczkowych (głównie napady częściowe). Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono 1 sierpnia 2012 r., następnie wyszukiwanie powtórzono 13 września 2012 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania dla badań klinicznych uwzględnionych w analizie skuteczności. W ramach aktualizacji odnaleziono pełny tekst badania KOMET, które uwzględniono w niniejszej analizie (przy wcześniejszym przeszukiwaniu odnalezione zostały wyłącznie abstrakty konferencyjne dotyczącej tej próby klinicznej).

## Charakterystyka włączonych doniesień naukowych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 8 006 doniesień naukowych (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, kwalifikując do dalszej analizy 112 doniesień naukowych, z których 3 randomizowane badania kliniczne, 5 przeglądów systematycznych/raportów HTA oraz 50 doniesień naukowych ukierunkowanych na ocenę profilu bezpieczeństwa spełniało kryteria włączenia do analizy.

W 3 badaniach z randomizacją oceniano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii lewetyracetamem względem karbamazepiny u pacjentów z padaczką (793 chorych leczonych

lewetyracetamem i 806 leczonych karbamazepiną). Okres interwencji w uwzględnionych w analizie randomizowanych badaniach klinicznych wynosił 12 miesięcy (z wyj. pracy Cho 2011 oceniającej wyłącznie jakość życia, w której okres interwencji wynosił 4-6 tygodni). Wszystkie badania włączone do analizy skuteczności to, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Jakość metodyczna tych prac jest jednak bardzo zróżnicowana. Badanie Brodie 2007 oceniono na 5 punktów w skali Jadad, pracę KOMET na 3 punkty (próba niezaślepienia), natomiast badanie Cho 2011 uzyskało 1 punkt w skali Jadad.

### **Wyniki badań RCT dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną**

Kumulacja ilościowa wyników 2 randomizowanych badań klinicznych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do prawdopodobieństwa ukończenia badania zarówno dla 6 miesięcy (RB=1,03 [0,98; 1,10]), jak również 12 miesięcy okresu obserwacji (RB=1,03 [0,96; 1,11]). W odniesieniu do braku napadów padaczkowych w ciągu co najmniej 6 miesięcy również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami (RB=0,96 [0,88; 1,03]), natomiast w okresie 12 miesięcy istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo braku napadów stwierdzono w grupie karbamazepiny względem lewetyracetamu (RB=0,91 [0,82; 0,997]). Wyniki dla tych punktów końcowych w podgrupie pacjentów wyłącznie z napadami częściowymi są tożsame z wynikami dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach. Wykazano, iż lewetyracetam istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR=0,61 [0,48; 0,78]), natomiast zwiększa ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności (RR=2,23 [1,42; 3,51]). Uwzględniając obydwie parametry, w przypadku oceny ryzyka niepowodzenia leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami (RR=0,89 [0,57; 1,38]). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia (zarówno w populacji ogólnej (HR=0,84 [0,66; 1,07]), jak również podgrupie pacjentów z napadami częściowymi (HR=0,84 [0,65; 1,09])) oraz czasu do pierwszego napadu padaczkowego (HR=1,20 [0,99; 1,46]), z wyjątkiem wyniku uzyskanego w podgrupie pacjentów z napadami częściowymi, gdzie uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny (HR=1,24 [1,01; 1,52]). Ocenia się, iż stosowanie obydwu leków w monoterapii w podobnym stopniu poprawia jakość życia związaną ze zdrowiem.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=1,53 [0,31; 7,63]), działań niepożądanych ogółem (RR=1,00 [0,95; 1,06]), działań niepożądanych związanych z leczeniem (RR=0,90 [0,79; 1,02]) oraz poważnych działań niepożądanych (RR=1,22 [0,92; 1,64]), jednak wykazano, iż lewetyracetam istotnie statystycznie zwiększa ryzyko ciężkich działań niepożądanych (RR=1,67 [1,16; 2,41]). Ryzyko większości raportowanych w badaniach działań niepożądanych jest podobne dla obydwu leków, z wyjątkiem depresji, którą istotnie statystycznie częściej obserwowano u pacjentów leczonych lewetyracetamem (RR=2,15 [1,26; 3,68]) oraz wysypki, która istotnie statystycznie częściej występowała u osób stosujących karbamazepinę (RR=0,39 [0,22; 0,67]). Istotne statystycznie różnice na korzyść lewetyracetamu względem karbamazepiny stwierdzono również odnośnie do częstości występowania bólu pleców, natomiast lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko bezsenności.

## Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W większości doniesień naukowych ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa różnych leków przeciwpadaczkowych, wskazywano, iż monoterapia tymi lekami charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż stosowanie leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej, szczególnie politerapii zawierającej walproinian.

Odnaleziono prace, w których wykazano, iż niektóre leki przeciwpadaczkowe (w tym lewetyracetam) zwiększają ryzyko samobójstwa i zachowań związanych z samobójstwem, jednak w pracach tych często nie uwzględniano wpływu czynników zakłócających takich jak występowanie zaburzeń psychicznych. W badaniach populacyjnych, po uwzględnieniu w analizie takich czynników ryzyka jak depresja, nie wykazano, by leki przeciwpadaczkowe istotnie statystycznie zwiększały ryzyko zachowań związanych z samobójstwem.

W odniesieniu do ryzyka skórnych działań niepożądanych w odnalezionych pracach wykazano, iż jedynym, poza lekami, czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia wysypki jest wystąpienie wcześniej wysypki związanej z leczeniem przeciwpadaczkowym. Istotnie wyższe ryzyko skórnych działań niepożądanych, w tym poważnych skórnych działań niepożądanych najczęściej było raportowane dla czterech leków: fenytoiny, lamotryginy, karbamazepiny oraz fenobarbitalu, natomiast w grupie lewetyracetamu i walproinianu ryzyko to było niższe.

Wyniki odnalezionych rejestrów oraz innych badań klinicznych i opracowań wtórnych oceniających wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na przebieg ciąży, powikłania okołoporodowe oraz wady wrodzone i rozwój dzieci kobiet stosujących w ciąży leki przeciwpadaczkowe są spójne. W wielu z nich wskazuje się, że walproinian w monoterapii zwiększa ryzyko poważnych wad wrodzonych oraz opóźnień w rozwoju neurologicznym dzieci, natomiast w grupie karbamazepiny i lamotryginy podawanych w monoterapii ryzyko tych zdarzeń jest mniejsze. W grupie lewetyracetamu włączono do tej pory małą liczbę pacjentek i nie można na razie wyciągać jednoznacznych wniosków, ale ocenia się, że ryzyko w tej grupie też jest niskie. Lewetyracetam może stanowić leczenie z wyboru u kobiet w wieku rozrodczym, które nie powinny przyjmować walproinianu.

## Wnioski

Lewetyracetam w monoterapii jest lekiem skutecznym i charakteryzuje się stosunkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki u osób w wieku  $\geq 16$  lat. Na podstawie kumulacji wyników 2 randomizowanych badań klinicznych wykazano, iż w porównaniu z karbamazepiną lewetyracetam cechuje się porównywalną skutecznością (choć z niewielką tendencją do wyższej skuteczności w grupie karbamazepiny, co wyraża się większym odsetkiem pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie co najmniej 12 miesięcy). Stwierdzono natomiast, iż lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny pozwala na zmniejszenie ryzyka utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, z kolei karbamazepina wpływa na zmniejszenie ryzyka utraty z powodu braku skuteczności leczenia. Prawdopodobieństwo ukończenia badania w obydwu grupach jest porównywalne. Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku jest wysoki.

Wydaje się, iż lewetyracetam i karbamazepina cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa. Karbamazepina w porównaniu do lewetyracetamu pozwala na zmniejszenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych, z kolei ryzyko utraty z powodu działań niepożądanych jest mniejsze w grupie lewetyracetamu. Wydaje się, że karbamazepina w porównaniu do lewetyracetamu zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i potencjalnie stanowiących zagrożenie dla życia pacjentów - zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej nekrolizy naskórka. W odniesieniu do jednego z najczęściej występujących działań niepożądanych, wysypki skórnej, wykazano,

iż karbamazepina względem lewetyracetamu istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia tego zdarzenia, aczkolwiek zmniejsza ryzyko depresji.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) lewetyracetamu (Levetiracetam GSK®) w monoterapii padaczki zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK®, a także porównanie efektywności klinicznej lewetyracetamu z innymi, dostępnymi w Polsce, lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w ocenianym wskazaniu – karbamazepiną oraz walproinianem.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji terapeutycznych zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [2] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3].

## 1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [4] jasno sprecyzowano badaną interwencję terapeutyczną - lewetyracetam, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

### 1.2.1. Populacja

Populację docelową, zgodnie ze wskazaniami do stosowania wyszczególnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK® [10], stanowią zarówno dorośli, jak również młodzież w wieku od 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką, niezależnie od etiologii napadów padaczkowych. W analizach wchodzących w skład raportu HTA nie zostały uwzględnione dzieci i młodzież poniżej 16 roku życia ani pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwpadaczkowymi.

W odniesieniu do typu napadów padaczkowych populacja docelowa również jest zgodna z populacją pacjentów, u których można stosować lewetyracetam w monoterapii zgodnie ze wskazaniami do stosowania wyszczególnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK® [10] – napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione.

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

### **1.2.2. Interwencja**

Ocenianą interwencją w analizie klinicznej jest lewetyracetam stosowany w monoterapii.

Do analizy zostały włączone badania kliniczne, w których stosowano lewetyracetam zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w leczeniu padaczki opisanym w ChPL Levetiracetam GSK® [10] albo w schemacie i dawkach zbliżonych do zalecanego.

### **1.2.3. Komparatory**

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [4] zdecydowano, że w ramach przeglądu systematycznego lewetyracetam zostanie porównany 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) [3].

Na podstawie odnalezionych wytycznych i standardów postępowania stwierdzono, że w leczeniu padaczki w I rzucie obok lewetyracetamu istnieje wiele możliwych opcji terapeutycznych zalecanych w zależności od typu napadów padaczkowych, w tym: walproinian, karbamazepina, okskarbazepina,

lamotrygina, fenytoina, fenobarbital, topiramát, etosuksymid, klonazepam, wigabatryna, gabapentyna, klobazam i zonisamid.

Spośród wszystkich możliwych opcji terapeutycznych, które są wymieniane w 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.

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).

Na podstawie analizy aktualnej sytuacji na listach leków refundowanych w Polsce 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, jednak w praktyce klinicznej, co potwierdzają wyniki badania SANAD, w którym oceniano przeciwpadaczkowe leki nowszej generacji względem leków przeciwpadaczkowych starszej generacji, 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 [5]. Lewetyracetam w monoterapii jest wskazany wyłącznie w leczeniu napadów częściowych, dlatego prawdopodobnie zastąpi na rynku przede wszystkim karbamazepinę.

W analizie klinicznej została przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu względem karbamazepiny, jako obecnie stosowanej praktyki w leczeniu napadów częściowych. Strategia wyszukiwania nie została zawężona do wybranych komparatorów, więc jeśli w wyniku systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej odnalezione byłyby badania kliniczne porównujące bezpośrednio lewetyracetam z walproinianem u pacjentów z napadami częściowymi, to wówczas takie dodatkowe porównanie również zostałoby uwzględnione w analizie.

#### 1.2.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu zostały 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.

## **2. Problem zdrowotny**

### **2.1. 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. [5]

Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie co najmniej 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie większym niż 24 godziny. Pojedyncze napady i napady provokowane, szczególnie ostre napady objawowe w przebiegu ciężkich chorób ośrodkowego układu nerwowego lub chorób ogólnoustrojowych, a także drgawki gorączkowe nie spełniają kryteriów rozpoznania padaczki. [5]

### **2.2. Epidemiologia**

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych. Szacuje się, że u 5-10% populacji ogólnej wystąpi przynajmniej jeden napad padaczkowy w życiu (włączając w to drgawki gorączkowe). Wskaźnik rozpowszechnienia padaczki w Polsce wynosi 1%, podobnie jak w innych krajach europejskich oraz Ameryce Północnej. [9]

W Polsce na padaczkę choruje około 300-400 tysięcy osób. [7] Zapadalność na padaczkę waha się w granicach 40-70/100 000/rok z dużą zmiennością w zależności od wieku (wynosi 72-250/100 000/rok w 1 r.ż.; w populacji osób dorosłych waha się w granicach 30-40/100 000/rok, natomiast w populacji pacjentów starszych powyżej 60 r.ż. wynosi 150/100 000, a w grupie wiekowej >85 r.ż. osiąga wartość aż 250/100 000/rok) [9]. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się poniżej 16 roku życia [5]. Wysoka zapadalność wśród dzieci wiąże się z licznymi czynnikami przedporodowymi i okołoporodowymi. Wzrost zachorowalności w populacji powyżej 65 roku życia ma natomiast związek z chorobami naczyniowymi mózgu, nowotworami i innymi schorzeniami okresu starzenia. Padaczka występuje 1,1-1,5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. [6]

Więcej niż 60% przypadków stanowi padaczka objawiająca się napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, zwłaszcza u pacjentów, u których choroba rozpoczęła się w późniejszym

wieku. W przypadku 50% pacjentów z padaczką udaje się ustalić etiologię napadów. Postać lekooporna rozwija się u 30% chorych z padaczką. [9]

**Tabela 1. Szacowana populacja docelowa**

<b>Autor</b>	<b>Liczba pacjentów z padaczką ogółem (Polska)</b>	<b>Liczba pacjentów z padaczką lekooporną (Polska)</b>
<b>Rejdek 2010 [7]</b>	300-400 tys. (ok. 1% populacji)	120 tys.
<b>Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii [9]</b>	ok. 400 tys. (roczny współczynnik zachorowań 40-70/ 100 tys.)	30%
<b>Jędrzejczak 2006 [6]</b>	ok. 400 tys.	
<b>Rekomendacja RK AOTM dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej z 2007 roku</b>	x	30-50% Szacowana wielkość populacji pacjentów cierpiących na padaczkę lekooporną i stosujących leczenie lekami refundowanymi w tym rozpoznaniu to ok. 57 tys. osób.
<b>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</b>	260-300 tys.	Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których u ok. 30 %, czyli ogółem u 55-60 tys. osób, w tym u ok. 30-40 tys. osób powyżej 16 r.ż. choroba jest oporna na leczenie

### 2.3. Etiologia

Przyczynę padaczki udaje się ustalić u więcej niż 50% pacjentów - co zależne jest od dostępności rodzaju badań pomocniczo-diagnostycznych oraz od kwalifikacji opisujących i wykorzystujących badania. [9]

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 [5].

## 2.4. 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. [7] 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. [5]

## 2.5. 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. [5]

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 [5]**

Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE	
<b>I. Idiopatyczne zespoły padaczkowe (ogniskowe lub uogólnione)</b>	
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	
<b>II. Objawowe zespoły padaczkowe (ogniskowe lub uogólnione)</b>	
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	
<b>III. Inne zespoły padaczkowe, ogniskowe lub uogólnione, nieokreślone</b>	
III. A. napady okresu noworodkowego	
III. B. drgawki gorączkowe	
III. C. padaczka odruchowa	
III. D. inne nieokreślone	

Tabela 3. Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE [8]

Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE
<b>I. Napady częściowe (ogniskowe)</b>
<b>II. Napady uogólnione</b>
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
<b>III. Napady niesklasyfikowane</b>

## 2.6. 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 rozpoczynać 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. [7]

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 [9].

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. [7]

Jeżeli padaczka jest oporna na leczenie farmakologiczne, należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub stymulację nerwu błędnego. [9] 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. [5]

### 3. Oceniana interwencja i komparatory

Poniżej przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji i wybranych w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorów – technologii opcjonalnych, z którymi należy porównać lewetyracetam. Opis pozostałych technologii opcjonalnych, w tym w szczególności refundowanych technologii opcjonalnych, przedstawiono w APD [4].

#### 3.1. Lewetyracetam

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK® (tabletki powlekane; 250, 500, 750 i 1000 mg) [10].

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

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

**Wskazania do stosowania:**

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

Levetiracetam GSK® jest wskazany jako terapia wspomagająca:

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

**Dawkowanie w leczeniu padaczki:**

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

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



Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

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

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

**Działania niepożądane:**

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

**Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:**

Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Keppra® (tabletki powlekane, 250 mg) wydano w dniu 29 września 2000 r. [11]. FDA zaaprobowało lewetyracetam (preparat Keppra®, tabletki) w dniu 30 listopada 1999 r. [12]

**Sposób i poziom finansowania w Polsce**

Lewetyracetam we wskazaniu padaczka nie jest obecnie refundowany w Polsce ze środków publicznych. [4]

### 3.2. Karbamazepina

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Amizepin® (200 mg, tabletki) [10].

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

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

**Wskazania do stosowania:**

Padaczka:

Produkt wskazany jest w następujących rodzajach napadów drgawkowych:

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

### Neuralgia nerwu trójdzielnego:

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

Produktu nie należy stosować do zwalczania innych rodzajów bólu.

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

(wskazania do stosowania zgodnie z ChPL dla pozostałych preparatów zawierających karbamazepinę opisano w Analizie Problemu Decyzyjnego [4]).

### **Dawkowanie w leczeniu padaczki:**

#### Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:

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

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

Dawkę dobową należy przyjmować w 3-4 dawkach podzielonych.

#### Dzieci w wieku 6-12 lat:

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

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

Dawkę dobową należy przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

#### Dzieci w wieku poniżej 6 lat:

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

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

Dawkę dobową należy przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

### **Działania niepożądane:**

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: leukopenia, zawroty głowy, ataksja, senność, zmęczenie, nudności, wymioty, skórne reakcje nadwrażliwości, pokrzywka, zwiększona aktywność transpeptydazy-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 zaaprobowало karbamazepinę (preparat Tegretol®, tabletki) w dniu 11 marca 1968 r. [14]

### **Sposób i poziom finansowania w Polsce**

Karbamazepina we wskazaniu padaczka jest refundowana w Polsce ze środków publicznych i wydawana osobom ubezpieczonym za odpłatą ryczałtową. [4]

## **3.3. 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) [15].

**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 Analizie Problemu Decyzyjnego [4]).

### **Dawkowanie w leczeniu padaczki:**

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

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

### Monoterapia:

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

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

#### **Działania niepożądane:**

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

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

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

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

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

#### **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:**

Walproinian jest obecny na rynku od bardzo wielu lat. Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Convulex® (kapsułki, 500 mg) wydano w dniu 8 marca 1999 roku. FDA zaaprobowало kwas walproinowy (preparat Depakene®, kapsułki 250 mg) w dniu 28 lutego 1978 r. [17]

#### **Sposób i poziom finansowania w Polsce**

Walproinian we wskazaniu padaczka jest refundowany w Polsce ze środków publicznych i wydawany osobom ubezpieczonym za odpłatą ryczałtową. [4]

## 4. Metodyka analizy klinicznej

### 4.1. Etapy analizy klinicznej

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następnie:

- opracowano strategię wyszukiwania odpowiedzi do zdefiniowanego problemu klinicznego,
- przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej,
- dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia / wykluczenia),
- przygotowano formularze do ekstrakcji wyników oraz oceny badań klinicznych,
- scharakteryzowano oraz oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień naukowych,
- wyekstrahowano wyniki wszystkich włączonych badań klinicznych,
- przeprowadzono analizę wyników,
- opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcja danych odbywały się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do wyszukiwania informacji medycznych, który zawierał m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania. Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (*efficacy*), jak również efektywności praktycznej (*effectiveness*).

### 4.2. Kryteria włączania i wykluczania doniesień naukowych

#### Kryteria włączenia:

##### **Populacja:**

Populację docelową stanowią zarówno dorośli, jak również młodzież w wieku od 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką, niezależnie od etiologii napadów padaczkowych.

W odniesieniu do typu napadów padaczkowych populacja docelowa obejmuje chorych z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi.

**Interwencja:**

- lewetyracetam

Lek stosowany w monoterapii, zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w leczeniu padaczki opisanym w ChPL Levetiracetam GKS® [10] albo w schemacie i dawkach zbliżonych do zalecanego.

**Komparatory:**

- karbamazepina,
- walproinian.

Wyboru komparatorów do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego [4].

**Metodyka badań klinicznych:*****Ocena skuteczności:***

- randomizowane badania kliniczne

***Ocena profilu bezpieczeństwa:***

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono badania kliniczne włączone do oceny skuteczności, a także inne badania z grupą kontrolną i prace bez grupy kontrolnej (w tym rejestry) oraz opracowania wtórne ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa badanych leków (z wyjątkiem opisów i serii przypadków). Ocenę profilu bezpieczeństwa rozszerzono również zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ z 2 kwietnia 2012 r. [3]

Do analizy włączano również:

- raporty HTA,
- przeglądy systematyczne (przeglądy spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997 [18]).

W analizie skuteczności uwzględniane były prace opublikowane w postaci pełnego tekstu lub abstraktu konferencyjnego oraz badania odnalezione w rejestrach badań klinicznych (nie wykluczano randomizowanych badań klinicznych opublikowanych w postaci abstraktu konferencyjnego, ponieważ na podstawie wstępnej analizy klinicznej ustalono, iż dostępne są tylko pojedyncze prace dla lewetyracetamu w ocenianym wskazaniu, które zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu).

**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.

**Kryteria wykluczenia:**

Z analizy wykluczone zostały badania, w których oceniano efektywność lewetyracetamu podawanego w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oraz prace dotyczące leczenia padaczki lekoopornej. Wykluczono również opisy przypadków i serie przypadków, badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach, a także prace oceniające wpływ leków na surogaty. Spośród doniesień wtórnych, do analizy włączano wyłącznie raporty HTA oraz przeglądy systematyczne, natomiast przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe dotyczące ocenianej interwencji zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (weryfikacja wraz z oceną



systematyczności prac), chyba, że ukierunkowane były na ocenę bezpieczeństwa, wtedy uwzględniono je w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

### 4.3. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu zdrowotnego i spełniają kryteria włączenia do analizy. Poszukiwano już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych, a także badań pierwotnych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- baza MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- baza EMBASE,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* oraz wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA:
  - *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
  - *NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NETSCC, HTA)*,
- rejestr badań klinicznych - *ClinicalTrials.gov*,
- rejestr badań RCT - *ISRCTN Register (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register)*,
- rejestr badań klinicznych w toku oraz badań klinicznych zakończonych prowadzony przez firmę GSK (*GlaxoSmithKline*) (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>),
- *Epileptologia - International Journal for Clinical and Experimental Research* wydawana przez Fundację Epileptologii Profesora Jerzego Majkowskiego.

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach, a także przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi i korzystano z materiałów dostarczonych przez zleceniodawcę analizy.

W analizie klinicznej uwzględniano zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane, jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory (randomizowane badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań lub prace opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego – rozdział 15.6), dzięki temu zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

#### 4.4. Strategia wyszukiwania

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych baz nie zawężano przeszukania do wybranych komparatorów. Wyszukiwania danych nie zawężano również odnośnie punktów końcowych ani metodyki prac (rodzaju badań). Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe odnoszące się do populacji oraz interwencji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Strategie wyszukiwania zastosowane w najważniejszych bazach informacji medycznej nie różnią się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe we wszystkich bazach).

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w językach angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Przy wyszukiwaniu nie stosowano żadnych filtrów, a wyszukiwaniem objęty został przedział czasowy do dnia przeprowadzenia wyszukiwania.

Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole'a, słowa kluczowe i deskryptory oraz dzień, w którym przeprowadzono wyszukiwanie, przedstawiono w aneksie (rozdział 15.2).

Tabela 4. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe i deskryptory
Populacja	<i>epilepsy, epilepsies, epilep*, seizure, seizures, seizure*, convulsion, convulsions, convulsion*, aura, auras</i>
Interwencja	<i>Levetiracetam, etiracetam, Keppra</i>

#### 4.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych po względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo. Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji

(prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja badań dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączenia i wyłączenia (rozdział 4.2).

Na wszystkich etapach selekcja badań klinicznych była wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]). W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji.

#### 4.6. Ocena jakości informacji

W analizie skuteczności zostały uwzględnione badania randomizowane spełniające kryteria włączenia dotyczące populacji, interwencji i komparatorów. Do analizy włączane były wszystkie badania RCT bez względu na wynik uzyskany w opisaną poniżej skali Jadad.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM wszystkie odnalezione badania randomizowane oceniono w skali Jadad. Wynik uzyskany w tej skali mieści się w granicach od 0 do 5 punktów (im wyższy wynik, tym wyższa wiarygodność badania). Kwestionariusz oceny zawiera trzy podstawowe pytania:

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?
- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty pacjentów z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt. [19]

Zestawienie wszystkich badań RCT włączonych do analizy klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i dla każdego badania określono jego rodzaj zgodnie z tą klasyfikacją.

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego wykorzystując skalę GRADE.

Formularz oceny badań klinicznych, w którym wykorzystano opisane powyżej narzędzie oceny badań klinicznych, a także ocenę wiarygodności poszczególnych doniesień naukowych zamieszczono w aneksie (rozdział 15.1, rozdział 15.8). Każda praca została oceniona niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną [REDAKTOWANE] a w przypadku rozbieżności, ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu. Poprawność oceny badań klinicznych została oceniona dodatkowo przez innego analityka [REDAKTOWANE]

## 4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez dwóch analityków [REDACTED] przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z badań klinicznych przedstawiono w rozdziale 15.8), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona przez innego analityka [REDACTED]

## 4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

W ramach analizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań głównie w odniesieniu do okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach pacjentów (w szczególności dotyczących rodzaju napadów padaczkowych, wieku pacjentów itp.). Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej. W razie stwierdzenia heterogeniczności, starano się określić jej źródło.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono oddzielnie dla randomizowanych badań klinicznych (podtyp IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii) oraz osobno dla pozostałych prac. Dla randomizowanych badań klinicznych nie przeprowadzono analizy w podgrupach, ponieważ w analizie uwzględniono wyniki głównie dwóch badań klinicznych.

Heterogeniczność wyników poszczególnych badań uwzględnianych w analizie dla danego punktu końcowego badano również przy użyciu testu Cochran Q. Przyjmowano, że wyniki badań włączonych do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla oceny heterogeniczności Cochran Q wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wyników badań klinicznych ( $p < 0,1$ ) przeprowadzono kumulację ilościową metodą *random effect model*, natomiast w przypadku homogeniczności wyników ( $p \geq 0,1$ ) - kumulację ilościową metodą *fixed effect model*.

## 4.9. Analiza statystyczna

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych dla parametrów dychotomicznych. Wyniki dla parametrów ciągłych przedstawiono tylko w jednym z badań uwzględnionych w analizie.

Dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne (RR – ryzyko względne; RB – korzyść względna) i parametry bezwzględne (RD – bezwzględna różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; NNH – *Number Needed to Harm*) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Szczegółowe wyniki poszczególnych badań wraz z obliczonymi parametrami względnymi i bezwzględnymi zestawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego w formie tabelarycznej.

Dla punktów końcowych ciągłych, tam gdzie było to możliwe, obliczono wartość MD (*Mean Difference* – średnia różnica. Przedstawiono również wartości hazardu względnego (HR) wraz z przedziałami ufności oraz wartości p dla różnicy pomiędzy grupami i inne parametry podane w badaniach klinicznych, a także szczegółowe wyniki prac przedstawione przy wykorzystaniu takich miar statystycznych jak średnia. Wyniki poszczególnych prac w odniesieniu do danego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect (wersja 2.7.9) oraz MS Excel 2010.

## 5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej takich jak Medline, Embase i The Cochrane Library, jak również czasopisma zajmującego się problematyką leczenia padaczki (Epileptologia) oraz rejestrów badań klinicznych i stron wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA odnaleziono łącznie 8 006 doniesień naukowych (w tym powtarzające się tytuły). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy 108 doniesień naukowych. Publikacje te, a także dodatkowe 4 prace uzyskane z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach (łącznie 112 doniesień naukowych), zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów.

Spośród 112 prac, 60 doniesień naukowych włączono do analizy:

- 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 3 doniesieniach naukowych,
- 5 przeglądów systematycznych i raportów HTA dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa lewetyracetamu w leczeniu padaczki (opisanych w 7 doniesieniach naukowych),
- 50 doniesień naukowych włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa,

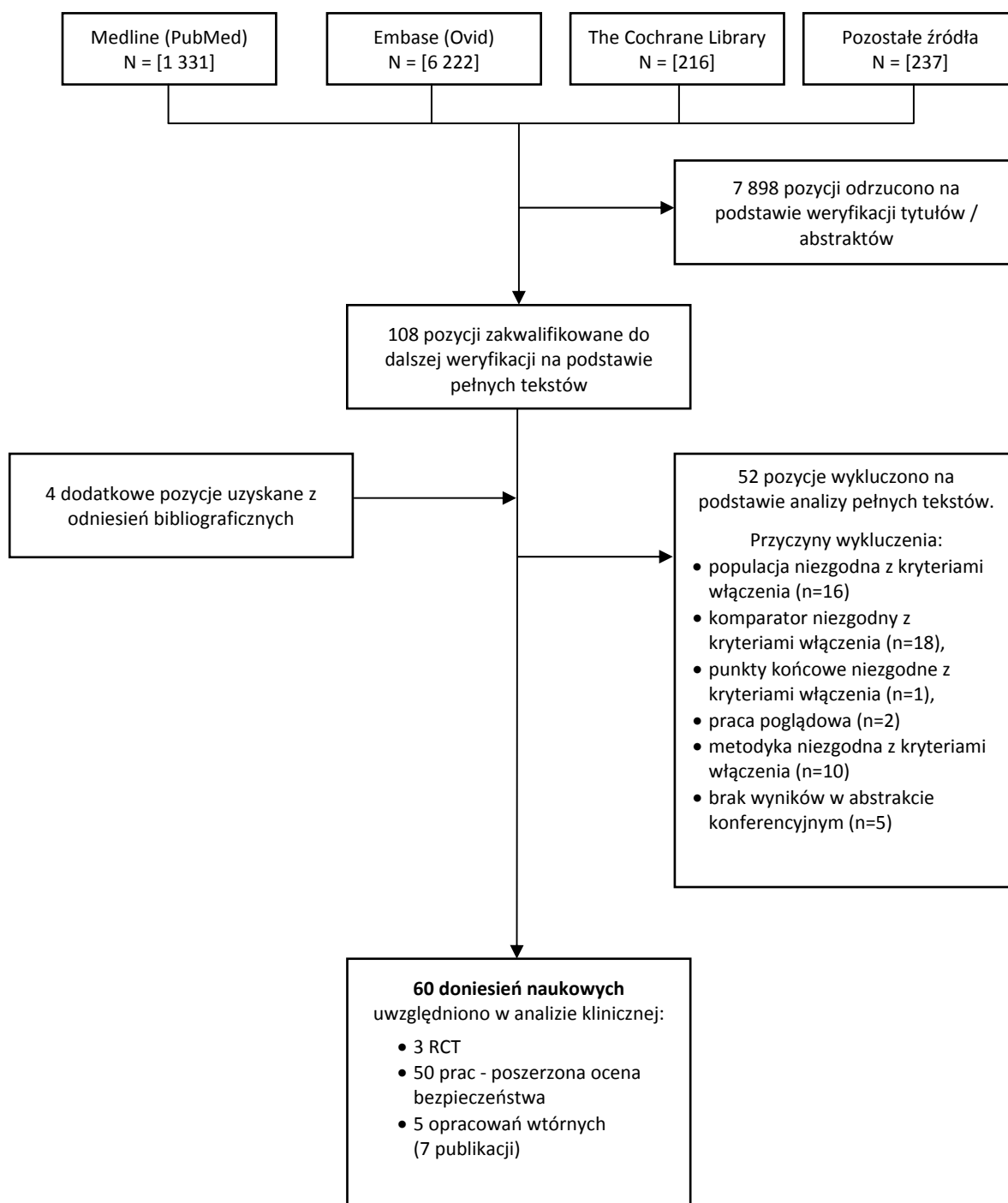
natomiast 52 doniesienia naukowe wykluczono z analizy.

Wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne to prace, w których oceniano lewetyracetam względem karbamazepiny. W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy skuteczności, w którym porównywano by lewetyracetam z walproinianem.

Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 15.5 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich 52 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty (w przypadku wielu prac występowało kilka przyczyn wykluczenia; badania nierandomizowane wykluczone zostały najczęściej dlatego, iż nie były ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa).

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami ██████████ dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji do podstawowej analizy efektywności klinicznej (badania randomizowane).

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM)



## 6. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne (Brodie 2007, KOMET, Cho 2011), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo lewetyracetamu względem karbamazepiny u pacjentów z padaczką (w analizie nie uwzględniono wyników badania KOMET w warstwie walproinian vs lewetyracetam, ponieważ uczestniczyli w niej głównie (blisko 70%) pacjenci z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi).

Łącznie w 3 badaniach wzięło udział 1 599 pacjentów (793 chorych leczonych lewetyracetamem i 806 leczonych karbamazepiną). W 2 badaniach klinicznych (Brodie 2007, KOMET) uczestniczyli pacjenci w wieku  $\geq 16$  lat, natomiast w pracy Cho 2011 chorzy w wieku 15-66 lat (w żadnej z prac nie analizowano wyników w podgrupach ze względu na wiek chorych). We wszystkich badaniach kryterium włączenia była nowo zdiagnozowana padaczka. W pracy Cho 2011 uczestniczyli wyłącznie pacjenci z napadami częściowymi, natomiast w badaniu Brodie 2007 i KOMET chorzy z napadami częściowymi lub uogólnionymi, niemniej ponad 80% pacjentów miało napady częściowe. W pracy KOMET przeprowadzono dodatkowo analizę post hoc oceniając efektywność leków w podgrupie pacjentów z napadami częściowymi.

Okres interwencji we włączonych do analizy pracach wynosił od 4-6 tygodni (Cho 2011) do 12 miesięcy (Brodie 2007, KOMET). W badaniach klinicznych lewetyracetam i karbamazepina były stosowane w schemacie i dawkach zgodnych z tymi określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Szczegółowe informacje dotyczące schematu i dawkowania leków w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie (rozdział 15.1).

W pracy Cho 2011 oceniano wyłącznie subiektywne i obiektywne parametry jakości snu, które nie były przedmiotem oceny w niniejszej pracy, a także jakość życia związaną ze zdrowiem, dlatego większość przeprowadzonych w niniejszej pracy analiz opiera się na wynikach badań Brodie 2007 i KOMET.

Badania randomizowane istotnie różnią się jakością i metodyką. Praca Cho 2011, mała liczebnie próba kliniczna, charakteryzuje się niską jakością i w ocenie uzyskała 1 punkt skali Jadad (za randomizację). W badaniu tym nie podano informacji, czy próba kliniczna była otwarta, czy zastosowano zaślepienie włączonej populacji. Nie opisano również zastosowanej metody randomizacji i nie podano dokładnych przyczyn utraty pacjentów z okresu obserwacji. Praca Brodie 2007 to randomizowane badanie kliniczne oceniające efektywność eksperymentalną leków, które zostało zaprojektowane jako próba typu *non-inferiority*. Badanie to charakteryzuje się wysoką



jakością i w ocenie uzyskało 5 punktów w skali Jadad. Praca KOMET to natomiast badanie typu *superiority*, gdzie oceniano efektywność praktyczną leków. Jest to próba otwarta, dlatego w ocenie uzyskała 3 punkty w skali Jadad. Dwie prace (Brodie 2007, KOMET) to badania wielośrodkowe i międzynarodowe.

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną przedstawiono poniżej (Tabela 5), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac podano w aneksie (rozdział 15.1).

**Tabela 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania LEV vs CBZ**

Badanie	Populacja	Wiek (lata)	Typ napadów	Okres interwencji	Liczba pacjentów		Punkty końcowe	Podtyp badania*	Ocena wiarygodności#
					LEV	CBZ			
<b>Brodie 2007 [94]</b>	ND	≥16 (średnio 39-40)	mieszane (głównie częściowe)	12 mies.	285	291	skuteczność, bezpieczeństwo	IIA	5/5
<b>KOMET [95]</b>	ND	≥16 (średnio 43-44)	mieszane (głównie częściowe)	12 mies.	492	500	skuteczność, bezpieczeństwo	IIA	3/5
<b>Cho 2011 [93]</b>	ND	15-66 (średnio 30-31)	częściowe	4-6 tyg.	16	15	jakość życia	IIA	1/5

\* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przedstawioną w wytycznych AOTM; # - ocena w skali Jadad; ND – nowo zdiagnozowani (*Newly Diagnosed*).

## 7. Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań RCT

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną wraz z wynikami metaanaliz badań klinicznych dla poszczególnych punktów końcowych.

Do analizy włączono 3 badania RCT (Brodie 2007, KOMET, Cho 2011), jednak w pracy Cho 2011 oceniano tylko subiektywne i obiektywne parametry jakości snu, dlatego większość wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków opiera się na wynikach badań Brodie 2007 i KOMET. Praca Brodie 2007 to randomizowane badanie kliniczne oceniające efektywność eksperymentalną leków, zaprojektowane jako badanie typu *non-inferiority*, natomiast praca KOMET to badanie typu *superiority*, w której oceniana była efektywność praktyczna lewetyracetamu i karbamazepiny. W obydwu badaniach uczestniczyli chorzy w wieku  $\geq 16$  lat z nowo zdiagnozowaną padaczką oraz głównie pacjenci z napadami częściowymi (ponad 80% chorych). W obu pracach podstawowe analizy przeprowadzono dla wszystkich pacjentów, analizując je post hoc w podgrupie chorych z napadami częściowymi tylko w badaniu KOMET.

### 7.1. Brak napadów padaczkowych

Wyniki dotyczące liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, zarówno przez co najmniej 6 miesięcy, jak również w okresie 12 miesięcy, przedstawiono w dwóch badaniach klinicznych (Brodie 2007, KOMET).

W badaniu Brodie 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do liczby pacjentów wolnych od napadów w okresie co najmniej 6 miesięcy, zarówno w analizie PP, jak i ITT. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stwierdzono również w pracy KOMET w odniesieniu do liczby pacjentów wolnych od napadów przez 6 miesięcy (uwzględniając w analizie wszystkich pacjentów niezależnie od typu napadów padaczkowych, a także w analizie post hoc w podgrupie pacjentów z napadami częściowymi). Kumulacja wyników 2 badań (wyniki analizy ITT) także nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną (RB=0,96 [0,88; 1,03]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest umiarkowany. (Tabela 6, Rysunek 2)

Rysunek 2. Brak napadów padaczkowych przez co najmniej 6 mies. dla porównania LEV vs CBZ - wynik metaanalizy

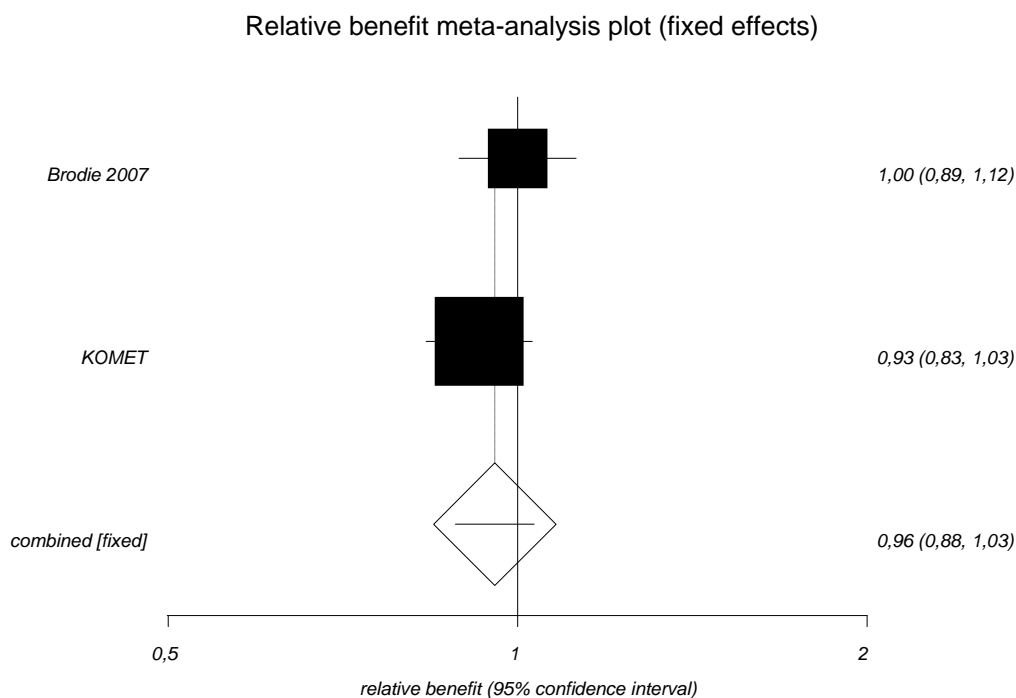


Tabela 6. Brak napadów padaczkowych przez co najmniej 6 mies. dla porównania LEV vs CBZ - wyniki analizy ilościowej

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LEV		CBZ		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
<b>Ogółem (PP)</b>									
Brodie 2007	Brak napadów przez ≥6 mies. (PP)	12 mies.	173/237	73,0	171/235	72,8	1,00 [0,90; 1,12]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>									
<b>Ogółem (ITT)</b>									
Brodie 2007	Brak napadów przez ≥6 mies. (ITT)	12 mies.	190/285	66,7	194/291	66,7	1,00 [0,89; 1,12]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
KOMET		12 mies.	267/464	57,5	298/480	62,0	0,93 [0,83; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,02]	NS
Wynik metaanalizy		12 mies.	457/749	61,0	492/771	63,8	0,96 [0,88; 1,03]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
Wynik testu heterogeniczności: <b>Cochran Q = 0,918444 (df = 1) P = 0,3379</b>									
GRADE: <b>wysoki</b>									
<b>Napady częściowe (analiza post hoc)</b>									
KOMET	Brak napadów przez 6 mies. (ITT)	12 mies.	232/418	55,5	268/440	61,0	0,91 [0,81; 1,02]	-0,05 [-0,12; 0,01]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>									

Również dla 12 miesięcy obserwacji w badaniu Brodie 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do liczby pacjentów wolnych od napadów, ani w analizie PP,

ani ITT. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stwierdzono także w pracy KOMET w odniesieniu do liczby pacjentów wolnych od napadów przez 12 miesięcy (uwzględniając w analizie wszystkich pacjentów niezależnie od typu napadów padaczkowych). W obydwóch badaniach zauważa się tendencję na korzyść karbamazepiny ( $RB < 1$ ). Kumulacja wyników 2 badań (wyniki analizy ITT) wykazała istotne statystycznie różnice w odniesieniu do braku napadów padaczkowych przez okres 12 miesięcy pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny ( $RB = 0,91$  [0,82; 0,997]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest wysoki z niewielką tendencją do wyższej efektywności eksperymentalnej. W analizie post hoc przeprowadzonej w ramach badania KOMET w podgrupie pacjentów z napadami częściowymi również wykazano, iż karbamazepina względem lewetyracetamu istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo braku napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy ( $RB = 0,86$  [0,75; 0,97]). (Tabela 7, Rysunek 3)

**Rysunek 3. Brak napadów padaczkowych przez 12 mies. dla porównania LEV vs CBZ - wynik metaanalizy**

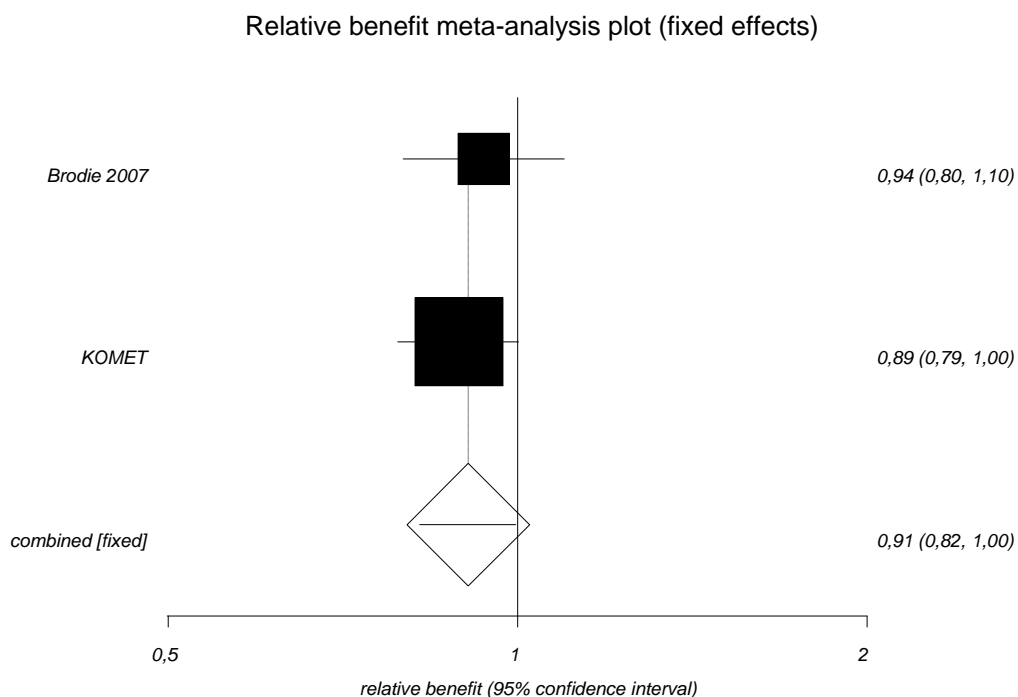


Tabela 7. Brak napadów padaczkowych przez 12 mies. dla porównania LEV vs CBZ - wyniki analizy ilościowej

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LEV		CBZ		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
<b>Ogółem (PP)</b>									
Brodie 2007	Brak napadów przez 12 mies. (PP)	12 mies.	129/228	56,6	131/224	58,5	0,97 [0,82; 1,13]	-0,02 [-0,11; 0,07]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>									
<b>Ogółem (ITT)</b>									
Brodie 2007	Brak napadów przez 12 mies. (ITT)	12 mies.	142/285	49,8	155/291	53,3	0,94 [0,80; 1,10]	-0,03 [-0,12; 0,05]	NS
KOMET		12 mies.	234/464	50,5	272/480	56,7	0,89 [0,79; 1,002]	-0,06 [-0,13; 0,001]	NS
Wynik metaanalizy		12 mies.	376/749	50,2	427/771	55,4	0,91 [0,82; 0,997]	-0,05 [-0,10; -0,002]	19,32 [9,82; 609,38]
Wynik testu heterogeniczności: <b>Cochran Q = 0,241943 (df = 1) P = 0,6228</b>									
GRADE: <b>wysoki</b>									
<b>Napady częściowe (analiza post hoc)</b>									
KOMET	ITT	12 mies.	201/418	48,1	247/440	56,2	0,86 [0,75; 0,97]	-0,08 [-0,15; -0,01]	12,42 [6,82; 73,53]
GRADE: <b>wysoki</b>									

W badaniu Brodie 2007 wykazano dodatkowo, że prawdopodobieństwo uzyskania 6-miesięcznego okresu wolnego od napadów jest istotnie statystycznie niższe u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 3 napady w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania (63,8% osób przyjmujących lewetyracetam i 62,9% otrzymujących karbamazepinę) w porównaniu do grupy pacjentów z nie więcej niż dwoma napadami w tym okresie (81,8% przyjmujących lewetyracetam i 79,7% stosujących karbamazepinę) ( $p < 0,001$ ).

W pracy Brodie 2007 większość pacjentów z populacji zgodnej z protokołem osiągnęła ustąpienie napadów co najmniej na 6 miesięcy oraz przez okres 12 miesięcy, stosując lewetyracetam w najniższej dawce tj. 1000 mg/dobę (dla 6 miesięcy 59,1% chorych, co stanowi 80,1% pacjentów, u których uzyskano kontrolę napadów ogółem oraz 48,7% dla 12 miesięcy, co stanowi 86,0% pacjentów, u których uzyskano kontrolę napadów ogółem). W przypadku karbamazepiny również najniższa dawka tj. 400 mg/dobę pozwalała u większości pacjentów uzyskać kontrolę napadów w okresie co najmniej 6-miesięcznym (62,1% pacjentów) oraz w okresie 12 miesięcy (52,2% chorych), co stanowi odpowiednio 85,4% i 89,3% pacjentów, u których uzyskano kontrolę napadów ogółem. Stosując wyższe dawki leków (2000 mg lub 3000 mg/dobę dla lewetyracetamu oraz 800 mg lub 1200 mg/dobę dla karbamazepiny) kontrolę napadów przez co najmniej 6 miesięcy

osiągnęło dodatkowo 13,9% przyjmujących lewetyracetam i 10,7% stosujących karbamazepinę (dla kontroli napadów przez 12 miesięcy odsetki te wynoszą 7,9% i 6,3% odpowiednio).

## **7.2. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych**

W żadnym z odnalezionych badań klinicznych nie oceniano uzyskania co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych.

## **7.3. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych**

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną analizowano liczbę pacjentów utraconych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Brodie 2007, KOMET).

W pracy Brodie 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego ani dla okresu pierwszych 6 miesięcy ani dla 12 miesięcy, natomiast w badaniu KOMET ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 12 miesięcy było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej lewetyracetamem. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań wykazała, że lewetyracetamem w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=0,61 [0,48; 0,78]). NNT wynosi 13,55 [9,16; 26,03], co oznacza, że stosując u 14 pacjentów lewetyracetam zamiast karbamazepiny przez okres 12 miesięcy, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest stosunkowo wysoki (Tabela 8, Rysunek 4)

Rysunek 4. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LEV vs CBZ - wynik metaanalizy

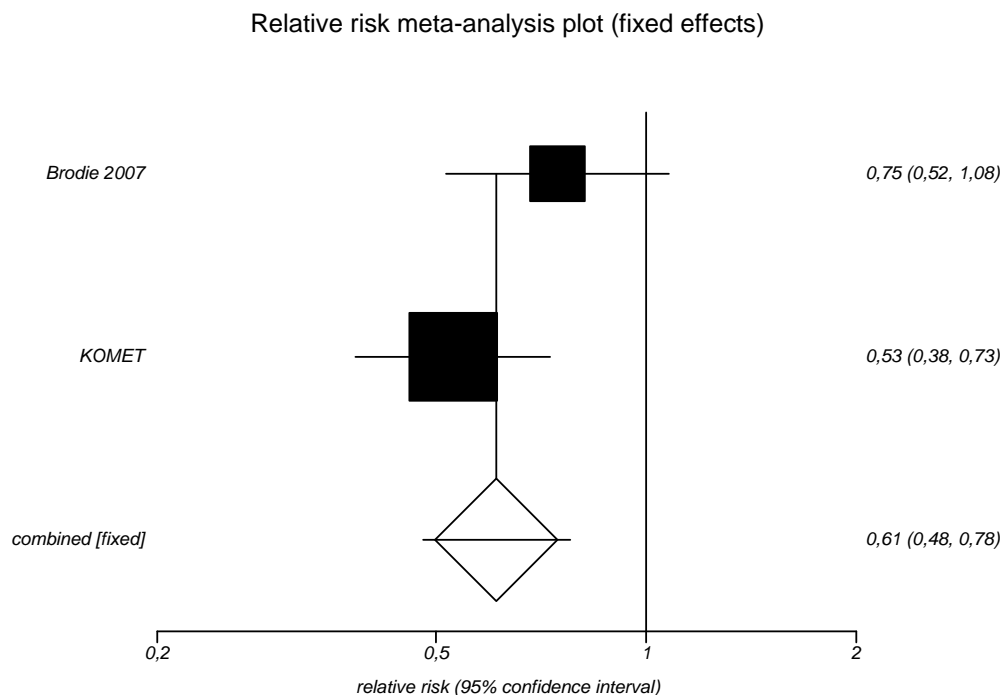


Tabela 8. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT /NNH [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	Utrata z powodu AE (6 mies.)	12 mies.	38/285	13,3	50/291	17,2	0,78 [0,53; 1,14]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS
	Utrata z powodu AE (12 mies.)	12 mies.	41/285	14,4	56/291	19,2	0,75 [0,52; 1,08]	-0,05 [-0,11; 0,01]	NS
KOMET	Utrata z powodu AE (12 mies.)	12 mies.	49/492	10,0	94/500	18,8	0,53 [0,38; 0,73]	-0,09 [-0,13; -0,05]	NNT=11,31 [7,56; 22,14]
Wynik metaanalizy	Utrata z powodu AE (12 mies.)	12 mies.	90/777	11,6	150/ 791	19,0	0,61 [0,48; 0,78]	-0,07 [-0,11; -0,04]	NNT=13,55 [9,16; 26,03]
Wynik testu heterogeniczności: <b>Cochran Q = 1,90631 (df = 1) P = 0,1674</b>									
GRADE: <b>wysoki</b>									

#### 7.4. Utrata z powodu braku skuteczności

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną analizowano liczbę pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (Brodie 2007, KOMET).

W pracy Brodie 2007 wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny w odniesieniu do tego punktu końcowego dla okresu pierwszych 6 miesięcy, natomiast w badaniu KOMET wyniki analizowano dla 12 miesięcy i również ryzyko utraty z badania

z powodu braku skuteczności było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej karbamazepiną. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań wykazała, że lewetyracetamem w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji wynoszącym 6-12 miesięcy (RR=2,23 [1,42; 3,51]). NNH wynosi 24,67 [15,98; 54,14], co oznacza, że stosując u 24 pacjentów lewetyracetam zamiast karbamazepiny przez okres 6-12 miesięcy, dodatkowo jednego z nich można utracić z powodu braku skuteczności. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest wysoki. (Tabela 9, Rysunek 5)

Rysunek 5. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LEV vs CBZ - wynik metaanalizy

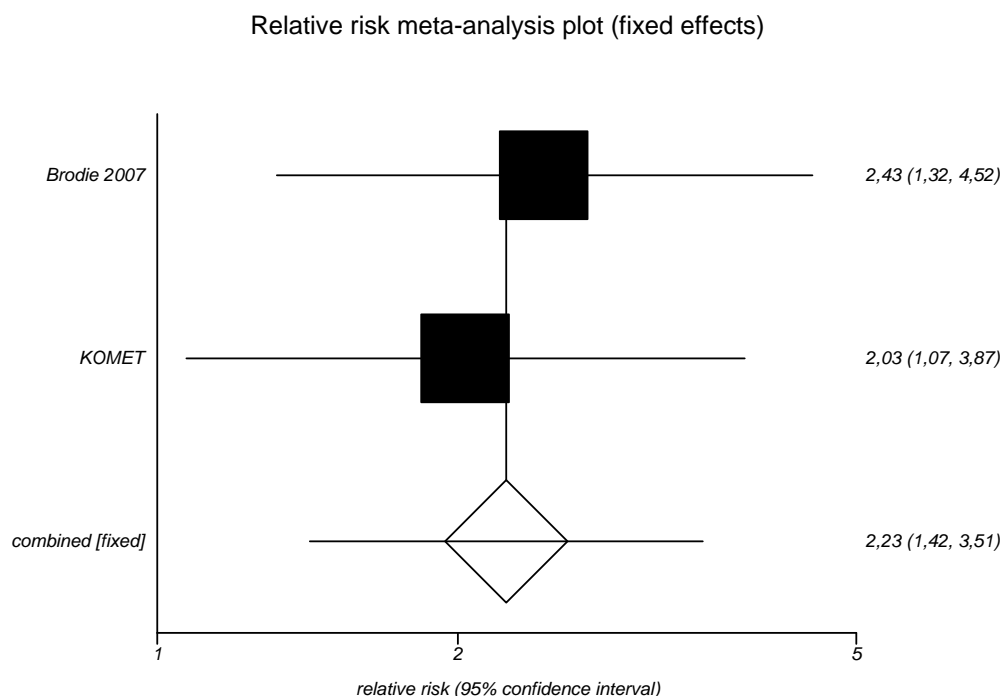


Tabela 9. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNH [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	Utrata z powodu braku skuteczności (6 mies.)	12 mies.	31/285	10,9	13/291	4,5	2,43 [1,32; 4,52]	0,06 [0,02; 0,11]	NNH=15,60 [9,08; 46,72]
KOMET	Utrata z powodu braku skuteczności (12 mies.)	12 mies.	26/492	5,3	13/500	2,6	2,03 [1,07; 3,87]	0,03 [0,003; 0,05]	NNH=37,25 [18,88; 362,32]
Wynik metaanalizy	Utrata z powodu braku skuteczności (6-12 mies.)	12 mies.	57/777	7,3	26/791	3,3	2,23 [1,42; 3,51]	0,04 [0,02; 0,06]	NNH=24,67 [15,98; 54,14]

Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 0,152699 (df = 1) P = 0,696  
GRADE: wysoki



## 7.5. Niepowodzenie leczenia

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów z niepowodzeniem terapii definiowanym jako utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub braku skuteczności (Brodie 2007, KOMET).

W pracy Brodie 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego dla okresu pierwszych 6 miesięcy, natomiast w badaniu KOMET ryzyko niepowodzenia leczenia było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej lewetyracetamem. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w okresie obserwacji wynoszącym 6-12 miesięcy (RR=0,89 [0,57; 1,38]). Stwierdzono znamienne statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Na ryzyko niepowodzenia leczenia składa się ryzyko utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz ryzyko utraty z powodu braku skuteczności. W przypadku obu prac ryzyko utraty z powodu działań niepożądanych było niższe w grupie lewetyracetamu, jednak w badaniu KOMET ryzyko to było niższe niż w pracy Brodie 2007 i dodatkowo wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami. W przypadku utraty w powodu braku skuteczności w obu pracach obserwowano natomiast istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny, ale ryzyko tej utraty było wyższe w badaniu Brodie 2007. Stąd można upatrywać przyczyn heterogeniczności wyników dla analizowanego punktu końcowego. Przyczyną heterogeniczności może być również różnica w zakresie długości okresu obserwacji, wyniki dla badania KOMET pochodzą dla dwukrotnie dłuższego okresu niż w przypadku pracy Brodie 2007. Ocenia się również, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest stosunkowo niski (Tabela 10, Rysunek 6)

Rysunek 6. Niepowodzenie leczenia dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

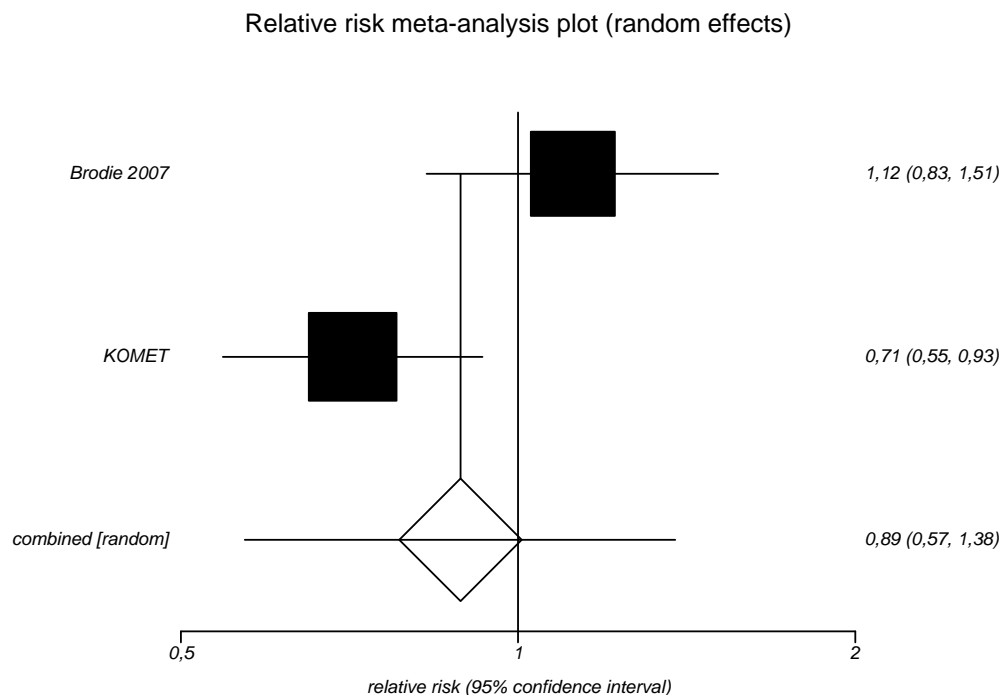


Tabela 10. Niepowodzenie leczenia dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD 95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	Utrata z powodu braku skuteczności lub AE (6 mies.)	12 mies.	69/285	24,2	63/291	21,6	1,12 [0,83; 1,51]	0,03 [-0,04; 0,09]	NS
KOMET	Utrata z powodu braku skuteczności lub AE (12 mies.)	12 mies.	75/492	15,2	107/500	21,4	0,71 [0,55; 0,93]	-0,06 [-0,11; -0,01]	NNT= 16,24 [9,11; 74,34]
Wynik metaanalizy	Utrata z powodu braku skuteczności lub AE (6-12 mies.)	12 mies.	144/777	18,5	170/791	21,5	0,89 [0,57; 1,38]	-0,02 [-0,11; 0,06]	NS

Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 4,842582 (df = 1) P = 0,0278  
GRADE: średni

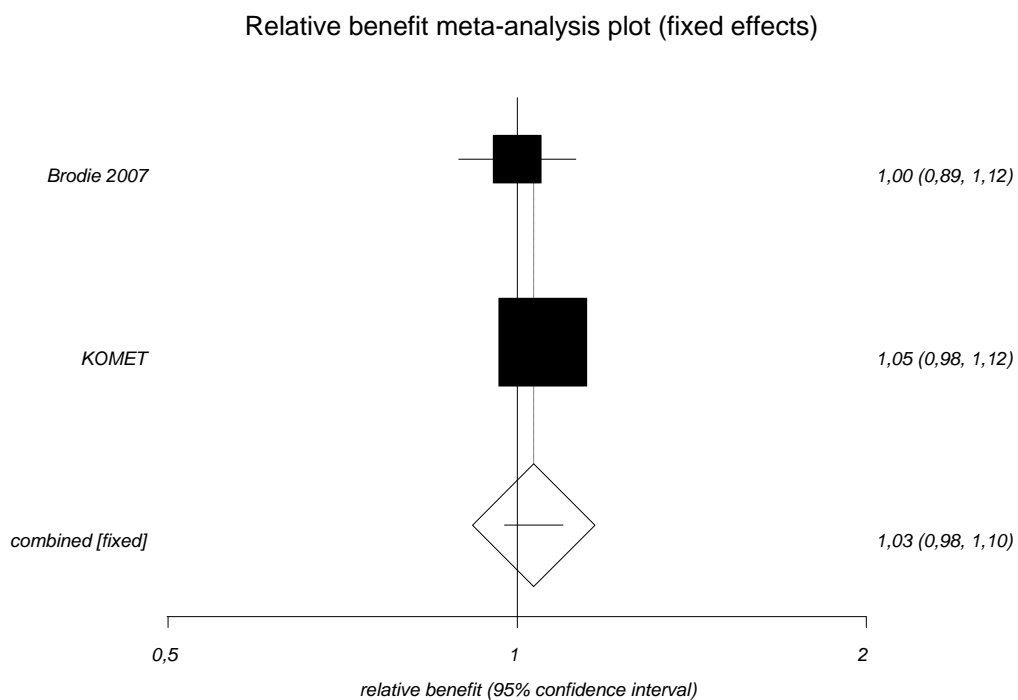
## 7.6. Ukończenie badania

Wyniki dotyczące liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie (*Retention Rate*), zarówno dla okresu 6 miesięcy, jak również 12 miesięcy, przedstawiono w dwóch badaniach klinicznych (Brodie 2007, KOMET).

Dla żadnego z okresów obserwacji (6 i 12 miesięcy) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do prawdopodobieństwa ukończenia

badania (odpowiednio  $RB=1,03$  [0,98; 1,10] i  $RB=1,03$  [0,96; 1,11]). Istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami nie wykazano także w analizie post hoc przeprowadzonej w pracy KOMET (pacjenci z napadami częściowymi). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest wysoki. (Tabela 11, Rysunek 7, Rysunek 8)

**Rysunek 7. Ukończenie 6 miesięcy badania dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy**



Rysunek 8. Ukończenie 12 miesięcy badania dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

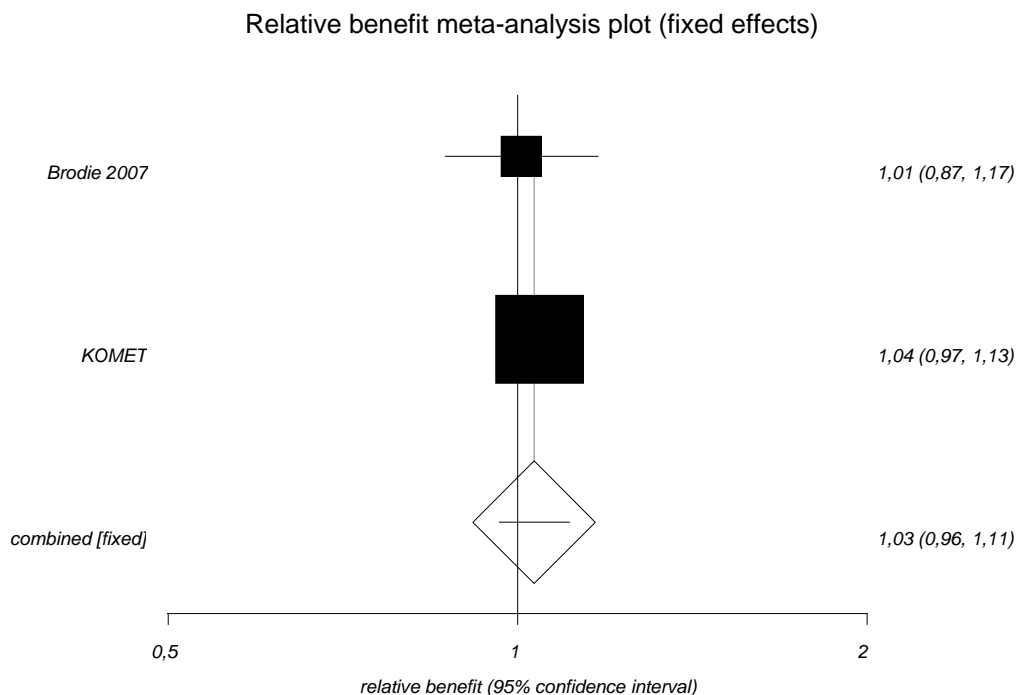


Tabela 11. Ukończenie badania dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LEV		CBZ		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
<b>Ogółem (6 miesięcy)</b>									
Brodie 2007	Liczba pacjentów, którzy ukończyli 6 mies. badania	12 mies.	190/285	66,7	194/291	66,7	1,00 [0,89; 1,12]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
KOMET		12 mies.	377/464	81,3	371/480	77,2	1,05 [0,98; 1,12]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS
Wynik metaanalizy		12 mies.	567/749	75,7	565/771	73,3	1,03 [0,98; 1,10]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS
Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 0,572385 (df = 1) P = 0,4493 GRADE: <b>wysoki</b>									
<b>Ogółem (12 miesięcy)</b>									
Brodie 2007	Liczba pacjentów, którzy ukończyli 12 mies. badania	12 mies.	154/285	54,0	156/291	53,6	1,01 [0,87; 1,17]	0,00 [-0,08; 0,09]	NS
KOMET		12 mies.	366/492	74,4	356/500	71,2	1,04 [0,97; 1,13]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS
Wynik metaanalizy		12 mies.	520/777	66,9	512/791	64,7	1,03 [0,96; 1,11]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS
Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 0,182965 (df = 1) P = 0,6688 GRADE: <b>wysoki</b>									
<b>Napady częściowe (analiza post hoc)</b>									

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LEV		CBZ		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
KOMET	Liczba pacjentów, którzy ukończyli 6 mies. badania	12 mies.	336/418	80,4	337/440	76,6	1,05 [0,98; 1,13]	0,04 [-0,02; 0,09]	NS
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli 12 mies. badania	12 mies.	309/418	73,9	310/440	70,4	1,05 [0,97; 1,14]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>									

## 7.7. Czas do niepowodzenia leczenia

Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia oceniano w dwóch pracach włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną (Brodie 2007, KOMET).

W pracy KOMET oceniano czas do niepowodzenia leczenia definiowany jako czas od randomizacji do dnia po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Wyniki analizowano w grupie wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy lewetyracetamu lub karbamazepiny (niezależnie od typu napadów padaczkowych). W grupie lewetyracetamu czas do niepowodzenia leczenia był dłuższy, jednak nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami (HR=0,84 [0,66; 1,07]) (p=0,161). Przeprowadzono analizę post hoc, uwzględniając wyłącznie pacjentów z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia, również nie uzyskując istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia (HR=0,84 [0,65; 1,09]). (Tabela 12)

W badaniu Brodie 2007 wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono jedynie na wykresie bez podania odpowiednich wartości liczbowych.

Tabela 12. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LEV vs CBZ

Badanie	Typ napadów	Okres interwencji	Typ analizy	Liczba pacjentów w grupie LEV	Liczba pacjentów w grupie CBZ CR	HR [95% CI]
KOMET	wszystkie	12 mies.	ITT	492	500	0,84 [0,66; 1,07]
	częściowe (analiza post hoc)			418	440	0,84 [0,65; 1,09]

## 7.8. Czas do remisji napadów padaczkowych

W żadnym z odnalezionych badań klinicznych nie oceniano czasu do remisji napadów padaczkowych.

## 7.9. Czas do pierwszego napadu padaczkowego

Czas do pierwszego napadu padaczkowego oceniano tylko w jednej pracy włączonej do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną (KOMET). Wyniki analizowano w grupie wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy lewetyracetamu lub karbamazepiny (niezależnie od typu napadów padaczkowych). Czas do pierwszego napadu padaczkowego był dłuższy w grupie karbamazepiny, jednak nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami (HR=1,20 [0,99; 1,46]) (p=0,061). Przeprowadzono analizę post hoc, uwzględniając wyłącznie pacjentów z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia i uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny (HR=1,24 [1,01; 1,52]). (Tabela 13)

Tabela 13. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LEV vs CBZ

Badanie	Typ napadów	Okres interwencji	Typ analizy	Liczba pacjentów w grupie LEV	Liczba pacjentów w grupie CBZ CR	HR [95% CI]
KOMET	wszystkie	12 mies.	ITT	492	500	1,20 [0,99; 1,46]
	częściowe (analiza post hoc)			418	440	1,24 [1,01; 1,52]

## 7.10. Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano w 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną (KOMET, Cho 2011). W badaniu KOMET do oceny jakości życia zastosowano następujące narzędzia: *Quality of Life in Epilepsy-31* (QOLIE-31) oraz *EuroQol-5D* (EQ-5D), natomiast w pracy Cho 2011 – *Beck Depression Inventory-2* (BDI-2), *National Hospital Seizure Severity Scale* (NHS3) oraz *Hospital Anxiety Scale* (HAS).

### 7.10.1. Opis zastosowanych w badaniach narzędzi oceny jakości życia

EQ-5D (*EuroQol-5D*) jest standardowym narzędziem wykorzystywanym do oceny jakości życia jako miary wyników zdrowotnych. Znajduje szerokie zastosowanie w wielu problemach zdrowotnych i rodzajach leczenia. Zawiera opisową ocenę jakości życia w 5 obszarach: mobilność, samoopieka, czynności dnia codziennego, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja oraz ogólną ocenę za pomocą skali VAS. W części opisowej stosuje się ocenę 3- lub 5-stopniową od „braku problemów” do „bardzo dużych problemów”. [20]

QOLIE-31 (*Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31*) jest natomiast narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na padaczkę. Zawiera 7 wielopunktowych skal, które dotyczą następujących obszarów zdrowia: dobrostan emocjonalny, funkcje społeczne, energia/zmęczenie, funkcje

poznawcze, lęk przed napadami padaczkowymi, działanie leków i jakość życia ogółem; a także jeden punkt dotyczący oceny zdrowia ogółem. Całkowita punktacja QOLIE-31 to średnia ważona poszczególnych skal. Wynik QOLIE-31 mieści się w zakresie od 0 do 100; im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia. [21, 22]

BDI (*Beck Depression Inventory*) to kwestionariusz oceniający postrzeganie przez pacjenta objawów psychologicznych i somatycznych; wskazuje na stopień nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów leczonych przewlekłe. Składa się z 21 punktów ocenianych w skali od 0 do 3 (obniżenie nastroju - smutek, pesymizm, poczucie niewydolności, utrata satysfakcji, poczucie winy, oczekiwanie kary, brak akceptacji siebie, samooskarżanie się, pragnienie śmierci, wołanie o pomoc, drażliwość, wycofanie z kontaktów społecznych, brak decyzyjności, zniekształcony obraz własnego ciała, trudności w pracy, zaburzenia snu, zmęczenie, utrata łaknienia, utrata masy ciała, dolegliwości somatyczne, niski poziom energii). Maksymalny wynik BDI to 63 (im niższy tym łagodniejsze objawy depresji). Nasilenie depresji obliczane jest w oparciu o różne normy. W przybliżeniu wynik BDI w granicach 0-9 to brak depresji/obniżenia nastroju, 10-16 może oznaczać łagodną depresję, 17-29 – umiarkowaną depresję, natomiast 30-63 może odpowiadać poważnej depresji. [23, 24]

NHS3 (*National Hospital Seizure Severity Scale*) to narzędzie do oceny stopnia nasilenia napadów padaczkowych. Ocenę przeprowadza na przykład lekarz podczas rozmowy z pacjentem i świadkiem napadu padaczkowego. W kwestionariuszu ocenianych jest 7 czynników związanych z napadem i uzyskany wynik mieści się w granicach od 1 do 27 punktów (im wyższy uzyskany wynik, tym wyższy stopień nasilenia napadów padaczkowych). [25]

HAS (*Hospital Anxiety Scale*) to natomiast jedna z dwóch części skali samooceny stopnia nasilenia depresji i lęku. Podskala (kwestionariusz) do samooceny nasilenia lęku składa się z 7 elementów, z których każdy oceniany jest od 0 do 3 (gdzie 0 oznacza „nie, nigdy”, natomiast 3 – „tak, zdecydowanie”). Im wyższy uzyskany wynik, tym wyższy stopień nasilenia lęku. [26, 27]

### **7.10.2. Wyniki dotyczące oceny jakości życia**

W badaniu KOMET nie stwierdzono wyraźnych różnic pomiędzy lewetyracetamem a standardowym leczeniem przeciwpadaczkowym (karbamazepina/walproinian) w odniesieniu do ich wpływu na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem mierzonej za pomocą skali QOLIE-31 oraz EQ-5D w 12-miesięcznym okresie obserwacji (w pracy nie podano dokładnych wyników w odniesieniu do tego punktu końcowego).

W pracy Cho 2011 wyjściowe nasilenie depresji mierzone w skali BDI-2 oraz nasilenie napadów padaczkowych mierzone w skali NHS3 nie różniły się pomiędzy grupami, natomiast nasilenie lęku mierzone w skali HAS było istotnie statystycznie wyższe w grupie karbamazepiny. W badaniu tym w obydwu grupach zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia depresji (skala BDI)

oraz istotną statystycznie redukcję nasilenia napadów padaczkowych (skala NHS3), a także istotny statystycznie spadek nasilenia lęku (skala HAS) po 4-6 tygodniach leczenia. Obliczenia przeprowadzane na potrzeby niniejszej pracy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem. (Tabela 14)

**Tabela 14. Jakość życia związana ze zdrowiem dla porównania LEV vs CBZ – wyniki badania Cho 2011**

Skala	Okres interwencji	LEV		CBZ		Wart. p	MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*			
NHS3	4-6 tyg.	16	1,25 (1,92)	15	1,07 (2,55)	bd	0,18 [-1,40; 1,76]	wysoki
HAS			4,06 (3,15)		5,35 (3,56)	bd	-1,29 [-3,65; 1,07]	wysoki
BDI-2			6,94 (4,61)		9,45 (4,81)	bd	-2,51 [-5,83; 0,81]	wysoki

\* - wynik testu po 4-6 tyg. leczenia

## 7.11. Zgony

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie zgonów (KOMET). W pracy odnotowano pojedyncze zgony w obydwu grupach, z których żaden nie został oceniony jako związany z leczeniem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=1,53 [0,31; 7,63]) (Tabela 15).

**Tabela 15. Zgony dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej**

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
KOMET	12 mies.	3/489	0,6	2/499	0,4	1,53 [0,31; 7,63]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
GRADE: wysoki								

## 7.12. Działania niepożądane

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano co najmniej jedno działanie niepożądane (Brodie 2007, KOMET). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem



a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=1,00 [0,95; 1,06]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 16, Rysunek 9)

W badaniu KOMET raportowano dodatkowo występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną dla tego punktu końcowego w 12-miesięcznym okresie obserwacji (RR=0,90 [0,79; 1,02]). (Tabela 16)

**Rysunek 9. Działania niepożądane ogółem dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy**

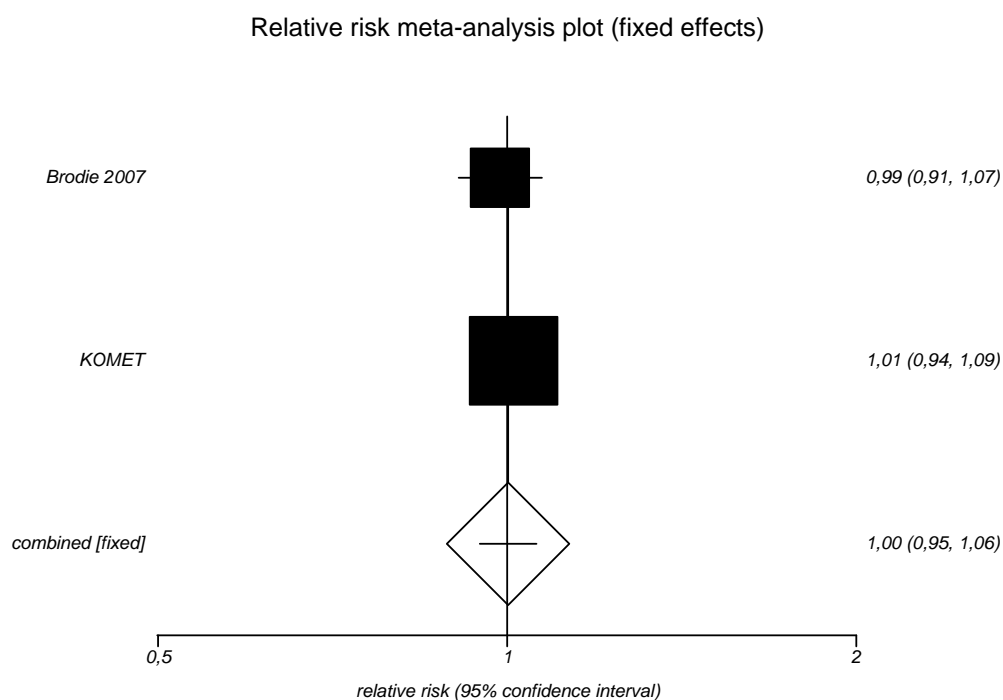


Tabela 16. Działania niepożądane dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Działania niepożądane ogółem</b>								
Brodie 2007	12 mies.	227/285	79,6	235/291	80,8	0,99 [0,91; 1,07]	-0,01 [-0,08; 0,05]	NS
KOMET	12 mies.	359/489	73,4	362/499	72,5	1,01 [0,94; 1,09]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	586/774	75,7	597/790	75,6	1,00 [0,95; 1,06]	0,001 [-0,04; 0,04]	NS
Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 0,210609 (df = 1) P = 0,6463 GRADE: <b>wysoki</b>								
<b>Działania niepożądane związane z leczeniem</b>								
KOMET	12 mies.	229/489	46,8	261/499	52,3	0,90 [0,79; 1,02]	-0,05 [-0,12; 0,01]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>								

### 7.13. Ciężkie i poważne działania niepożądane

W badaniu KOMET raportowano występowanie ciężkich oraz poważnych działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane definiowano jako niekorzystne zdarzenia zakończone zgonem, zagrażające życiu, wymagające przedłużonej hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub istotnej niepełnosprawności albo niewydolności lub wady wrodzone, natomiast poważne działania niepożądane definiowano jako działania niepożądane wpływające na zdolność do pracy lub wykonywanie zwykłych czynności przez pacjenta oraz te z wyraźnymi konsekwencjami klinicznymi.

Wykazano, iż lewetyracetam w porównaniu z karbamazepiną istotnie statystycznie zwiększa ryzyko ciężkich działań niepożądanych (RR=1,67 [1,16; 2,41]). NNH wynosi 18,23 [10,57; 62,11], co oznacza, że stosując u 18 pacjentów lewetyracetam zamiast karbamazepiny przez okres 12 miesięcy, dodatkowo u jednego z nich może wystąpić ciężkie działanie niepożądane. Do najczęściej raportowanych ciężkich działań niepożądanych zaliczono napady i napady typu *grand mal*. W odniesieniu do poważnych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w 12-miesięcznym okresie obserwacji (RR=1,22 [0,92; 1,64]). (Tabela 17)

Tabela 17. Ciężkie i poważne działania niepożądane dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>								
KOMET	12 mies.	67/489	13,7	41/499	8,2	1,67 [1,16; 2,41]	0,05 [0,02; 0,09]	NNH=18,23 [10,57; 62,11]

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
GRADE: <b>wysoki</b>								
<b>Poważne działania niepożądane</b>								
KOMET	12 mies.	84/489	17,2	70/499	14,0	1,22 [0,92; 1,64]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>								

## 7.14. Ból głowy

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano ból głowy (Brodie 2007, KOMET). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka bólu głowy w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=0,88 [0,73; 1,06]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 18, Rysunek 10)

Rysunek 10. Ból głowy dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

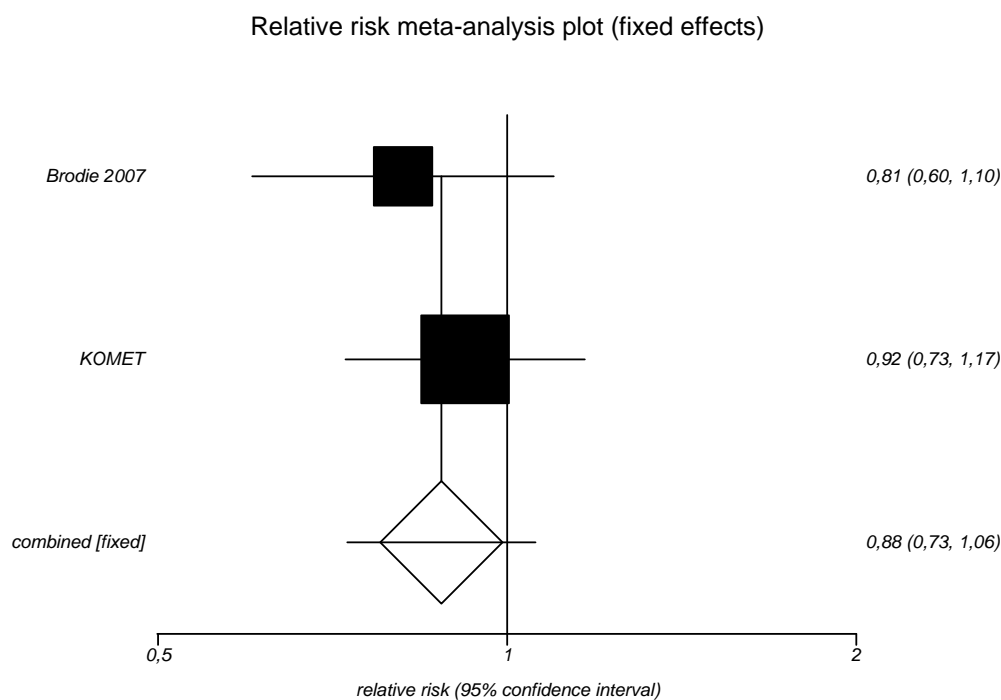


Tabela 18. Ból głowy dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	12 mies.	59/285	20,7	74/291	25,4	0,81 [0,60; 1,10]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS
KOMET	12 mies.	101/489	20,7	112/499	22,4	0,92 [0,73; 1,17]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	160/774	20,7	186/790	23,5	0,88 [0,73; 1,06]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS

Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 0,392217 (df = 1) P = 0,5311  
GRADE: **wysoki**

## 7.15. Zmęczenie

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano zmęczenie (Brodie 2007, KOMET). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną odniesieniu do ryzyka zmęczenia w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=0,91 [0,73; 1,14]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 19, Rysunek 11)

Rysunek 11. Zmęczenie dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

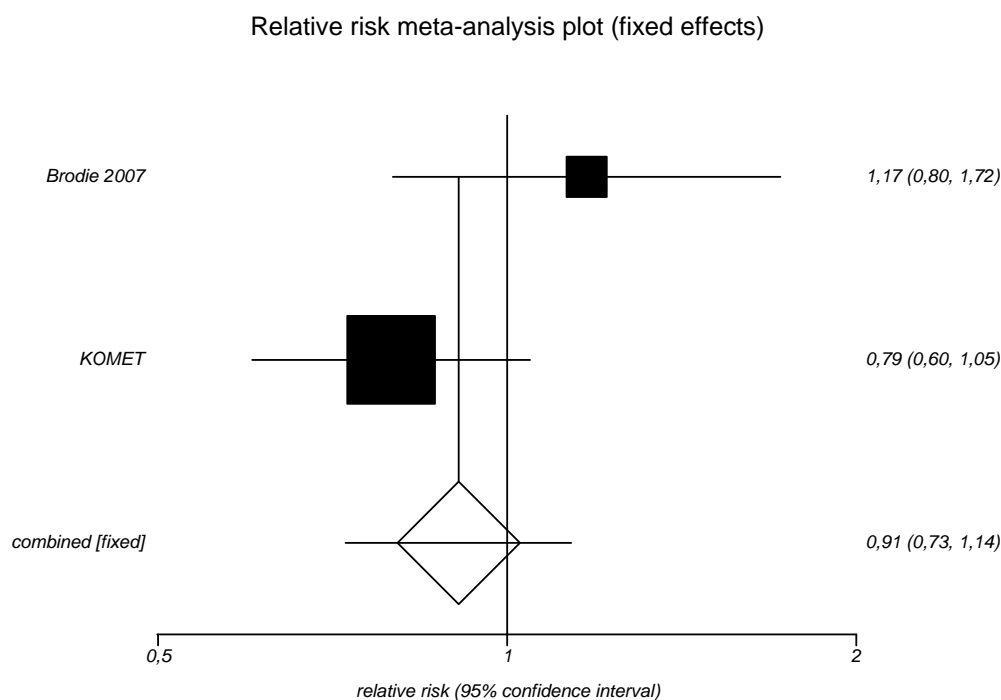


Tabela 19. Zmęczenie dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	12 mies.	47/285	16,5	41/291	14,1	1,17 [0,80; 1,72]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS
KOMET	12 mies.	74/489	15,1	95/499	19,0	0,79 [0,60; 1,05]	-0,04 [-0,09; 0,01]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	121/774	15,6	136/790	17,2	0,91 [0,73; 1,14]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS

Wynik testu heterogeniczności: **Cochran Q = 2,550743 (df = 1) P = 0,1102**  
**GRADE: średni**

## 7.16. Senność

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano senność (Brodie 2007, KOMET). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka senności w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=1,17 [0,84; 1,62]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 20, Rysunek 12)

Rysunek 12. Senność dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

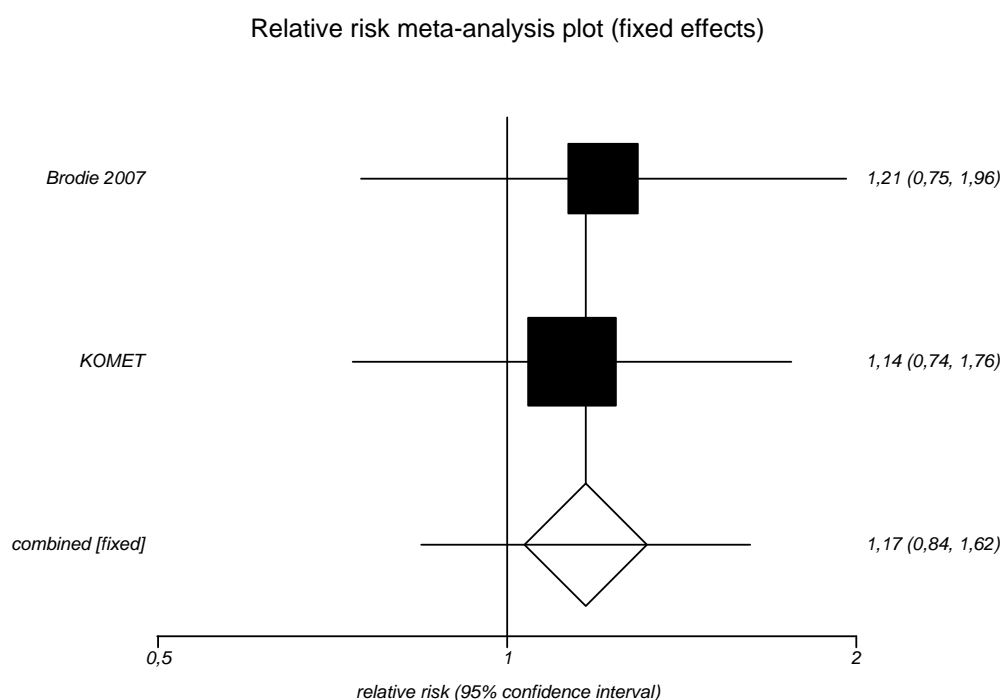


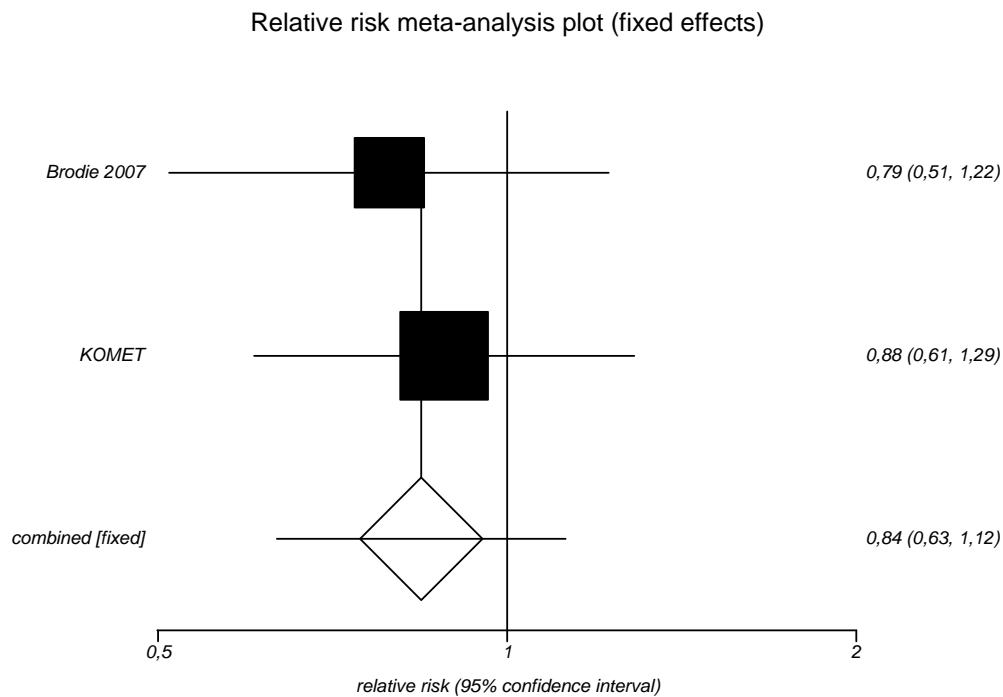
Tabela 20. Senność dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	12 mies.	32/285	11,2	27/291	9,3	1,21 [0,75; 1,96]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS
KOMET	12 mies.	39/489	8,0	35/499	7,0	1,14 [0,74; 1,76]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	71/774	9,2	62/790	9,2	1,17 [0,84; 1,62]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 0,034788 (df = 1) P = 0,852 GRADE: <b>wysoki</b>								

## 7.17. Zawroty głowy

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano zawroty głowy nieukładowe i układowe (Brodie 2007, KOMET). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tych punktów końcowych. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną, zarówno w odniesieniu do ryzyka nieukładowych zawrotów głowy (RR=0,84 [0,63; 1,12]), jak również układowych zawrotów głowy (RR=0,83 [0,52; 1,32]) w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla żadnego z punktów końcowych. (Tabela 21, Rysunek 13, Rysunek 14)

Rysunek 13. Zawroty głowy (nieukładowe) dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy



Rysunek 14. Zawroty głowy (układowe) dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

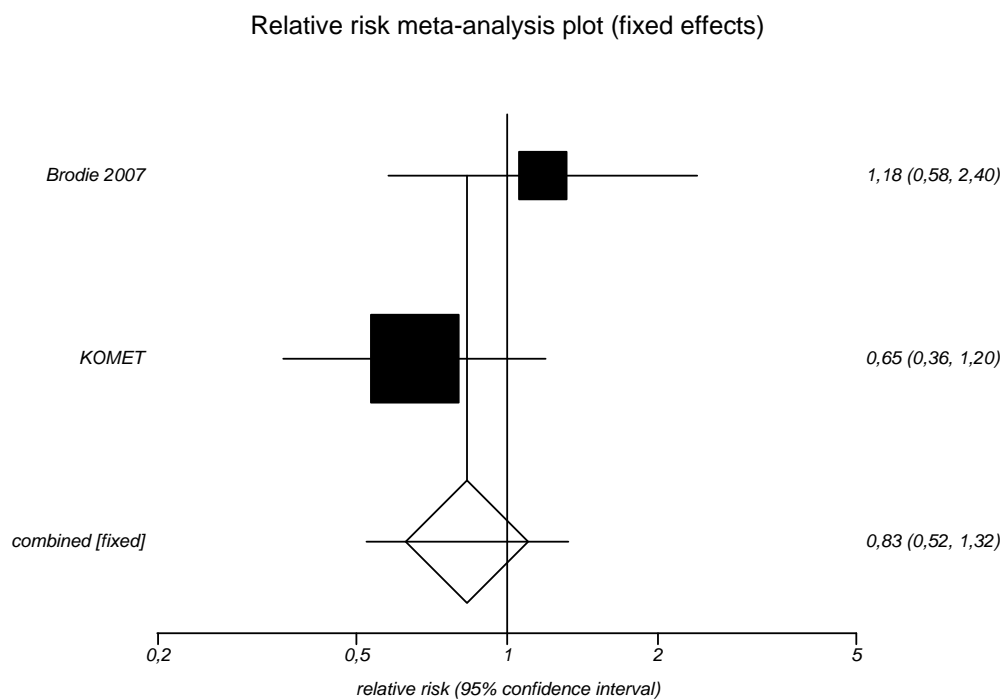


Tabela 21. Zawroty głowy dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Zawroty głowy (nieukładowe)</b>								
Brodie 2007	12 mies.	31/285	10,9	40/291	13,7	0,79 [0,51; 1,22]	-0,03 [-0,08; 0,03]	NS
KOMET	12 mies.	45/489	9,2	52/499	10,4	0,88 [0,61; 1,29]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	76/774	9,8	92/790	11,6	0,84 [0,63; 1,12]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Wynik testu heterogeniczności: <b>Cochran Q = 0,137259 (df = 1) P = 0,711</b> GRADE: <b>wysoki</b>								
<b>Zawroty głowy (układowe)</b>								
Brodie 2007	12 mies.	15/285	5,3	13/291	4,5	1,18 [0,58; 2,40]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
KOMET	12 mies.	16/489	3,3	25/499	5,0	0,65 [0,36; 1,20]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	31/774	4,0	38/790	4,8	0,83 [0,52; 1,32]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Wynik testu heterogeniczności: <b>Cochran Q = 1,480865 (df = 1) P = 0,2236</b> GRADE: <b>wysoki</b>								

## 7.18. Zapalenie górnych dróg oddechowych

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano zapalenie górnych dróg oddechowych (Brodie 2007, KOMET). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka zapalenia górnych dróg oddechowych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=0,85 [0,59; 1,22]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 22, Rysunek 15)



Rysunek 15. Zapalenie górnych dróg układuowych dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

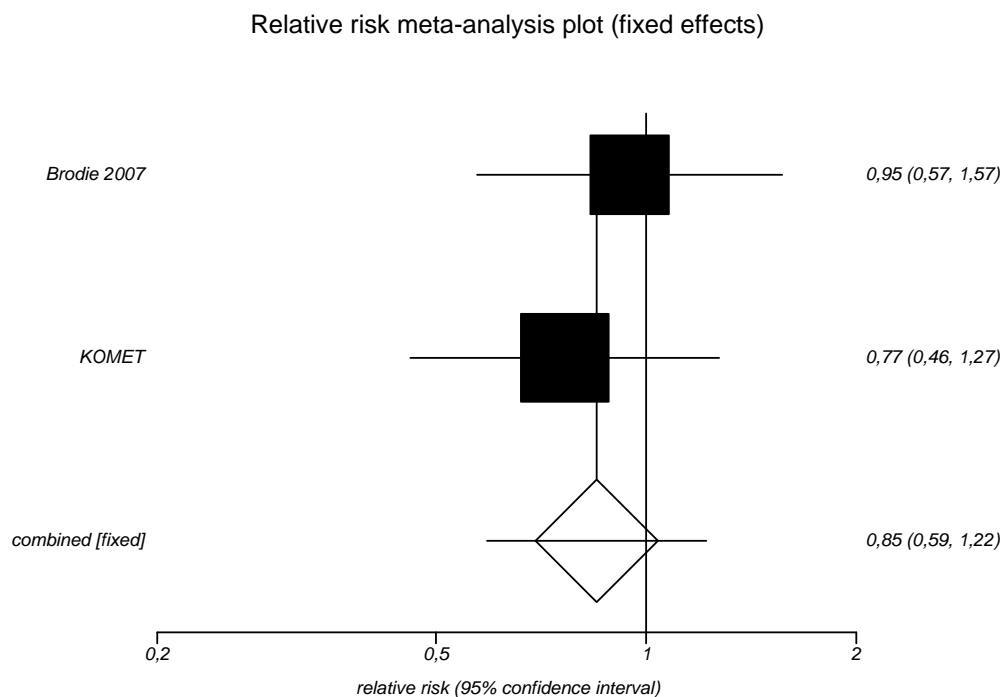


Tabela 22. Zapalenie górnych dróg oddechowych dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	12 mies.	26/285	9,1	28/291	9,6	0,95 [0,57; 1,57]	0,00 [-0,05; 0,04]	NS
KOMET	12 mies.	24/489	4,9	32/499	6,4	0,77 [0,46; 1,27]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	50/774	6,5	60/790	7,6	0,85 [0,59; 1,22]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS

Wynik testu heterogeniczności: **Cochran Q = 0,337227 (df = 1) P = 0,5614**  
**GRADE: wysoki**

## 7.19. Biegunka

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano biegunkę (Brodie 2007, KOMET). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka biegunki w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=1,05 [0,68; 1,61]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 23, Rysunek 16)

Rysunek 16. Biegunka dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

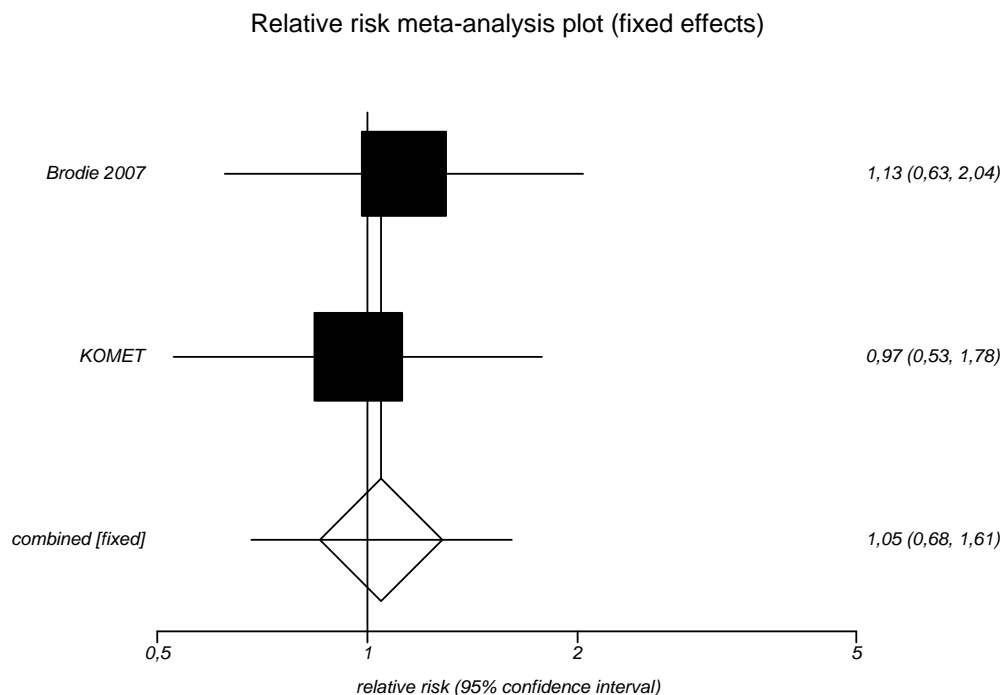


Tabela 23. Biegunka dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	12 mies.	21/285	7,4	19/291	6,5	1,13 [0,63; 2,04]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
KOMET	12 mies.	19/489	3,9	20/499	4,0	0,97 [0,53; 1,78]	-0,001 [-0,03; 0,02]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	40/774	5,2	39/790	4,9	1,05 [0,68; 1,61]	0,002 [-0,02; 0,02]	NS

Wynik testu heterogeniczności: **Cochran Q = 0,12038 (df = 1) P = 0,7286**  
 GRADE: **wysoki**

## 7.20. Nudności

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano nudności (Brodie 2007, KOMET). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka nudności w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=0,76 [0,54; 1,07]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 24, Rysunek 17)

Rysunek 17. Nudności dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

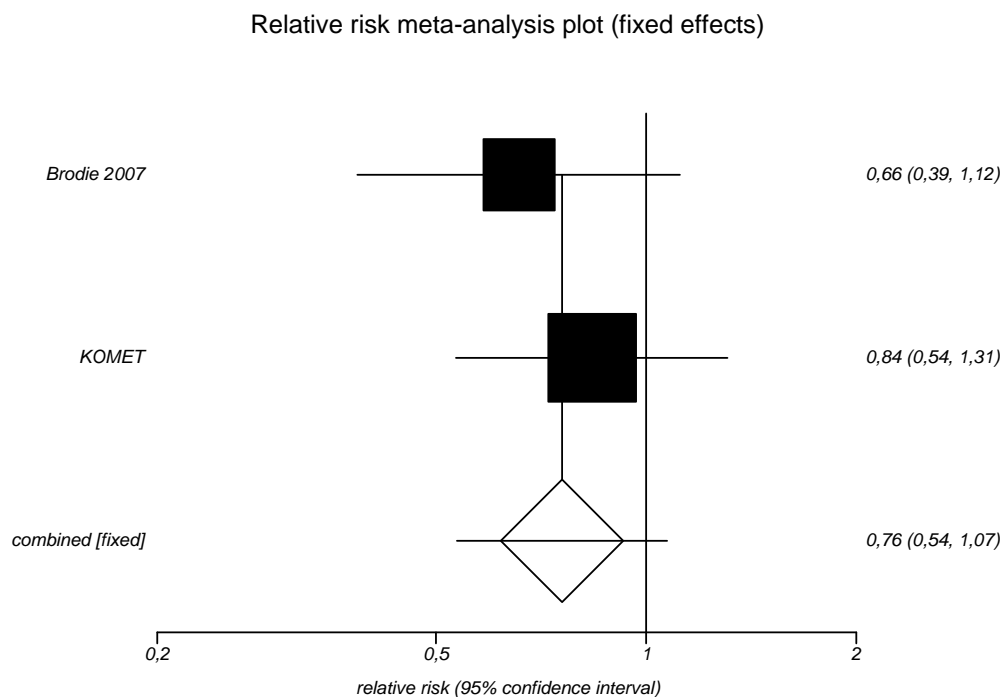


Tabela 24. Nudności dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	12 mies.	20/285	7,0	31/291	10,7	0,66 [0,39; 1,12]	-0,04 [-0,08; 0,01]	NS
KOMET	12 mies.	32/489	6,5	39/499	7,8	0,84 [0,54; 1,31]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	52/774	6,7	70/790	8,9	0,76 [0,54; 1,07]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS

Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 0,448855 (df = 1) P = 0,5029  
GRADE: wysoki

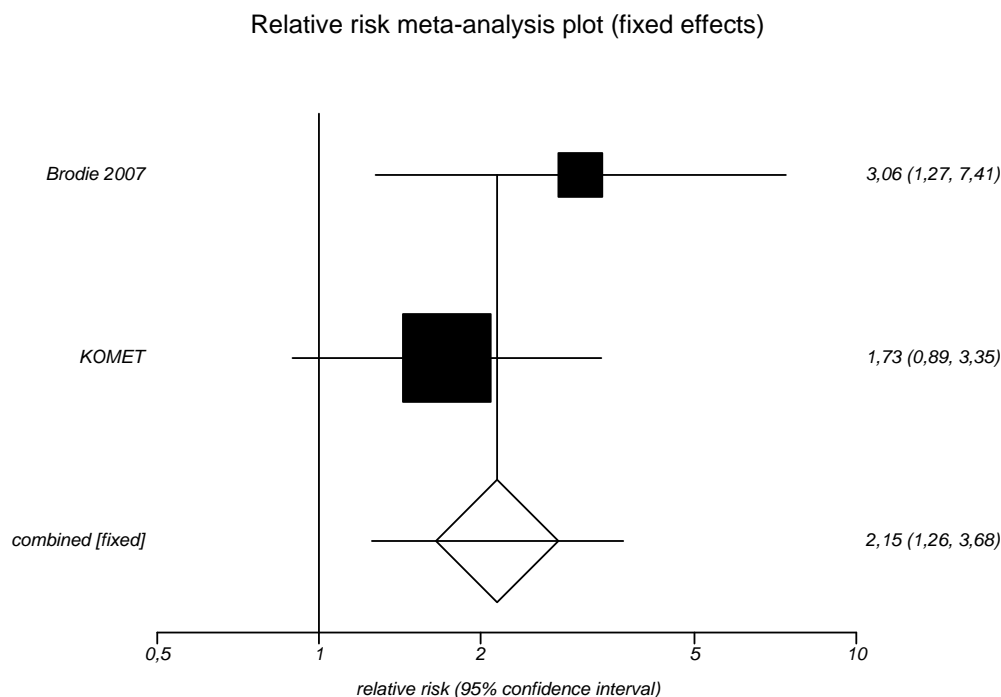
## 7.21. Depresja

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano depresję (Brodie 2007, KOMET).

W pracy KOMET nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego, natomiast w badaniu Brodie 2007 ryzyko depresji było istotnie statystycznie wyższe w grupie leczonej lewetyracetamem. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań wykazała, że lewetyracetamem w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko depresji w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=2,15 [1,26; 3,68]). NNH wynosi 36,19 [21,49; 114,47], co oznacza, że stosując u 36 pacjentów lewetyracetam zamiast karbamazepiny

przez okres 12 miesięcy, dodatkowo u jednego z nich może wystąpić depresja. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 25, Rysunek 18)

**Rysunek 18. Depresja dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy**



**Tabela 25. Depresja dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej**

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	12 mies.	18/285	6,3	6/291	2,1	3,06 [1,27; 7,41]	0,04 [0,01; 0,08]	NNH=23,51 [12,60; 94,17]
KOMET	12 mies.	22/489	4,5	13/499	2,6	1,73 [0,89; 3,35]	0,02 [-0,004; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	40/774	5,2	19/790	2,4	2,15 [1,26; 3,68]	0,03 [0,01; 0,05]	NNH=36,19 [21,49; 114,47]
Wynik testu heterogeniczności: <b>Cochran Q = 0,987623 (df = 1) P = 0,3203</b> GRADE: <b>wysoki</b>								

## 7.22. Wzrost masy ciała

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano wzrost masy ciała (Brodie 2007, KOMET). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu

do ryzyka wzrostu masy ciała w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=0,69 [0,45; 1,04]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 26, Rysunek 19)

Rysunek 19. Wzrost masy ciała dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

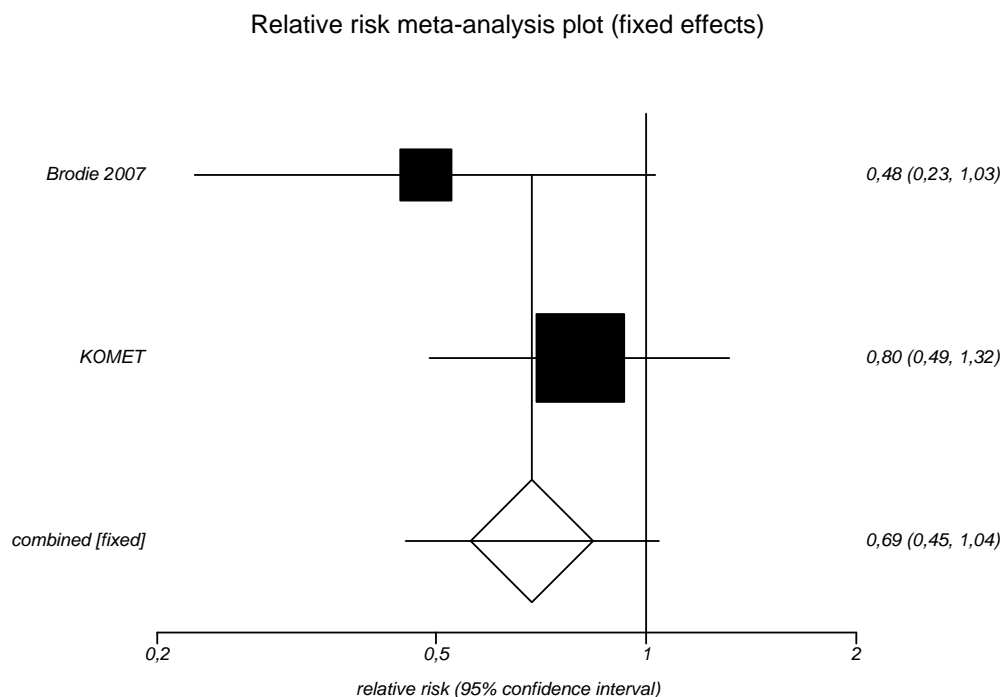


Tabela 26. Wzrost masy ciała dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Wzrost masy ciała</b>								
Brodie 2007	12 mies.	9/285	3,2	19/291	6,5	0,48 [0,23; 1,03]	-0,03 [-0,07; 0,002]	NS
KOMET	12 mies.	26/489	5,3	33/499	6,6	0,80 [0,49; 1,32]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS
Wynik metaanalizy	12 mies.	35/774	4,5	52/790	6,6	0,69 [0,45; 1,04]	-0,02 [-0,04; 0,002]	NS
Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 1,167683 (df = 1) P = 0,2799 GRADE: <b>wysoki</b>								

### 7.23. Wysypka

W dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, u których raportowano wysypkę (Brodie 2007, KOMET). W pracy Brodie 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego, natomiast w badaniu KOMET ryzyko wysypki było

istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej lewetyracetamem. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań wykazała, że lewetyracetamem w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wysypki w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=0,39 [0,22; 0,67]). NNT wynosi 28,57 [18,46; 63,20], co oznacza, że stosując u 29 pacjentów lewetyracetam zamiast karbamazepiny przez okres 12 miesięcy, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wysypki. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 27, Rysunek 20)

Rysunek 20. Wysypka dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy

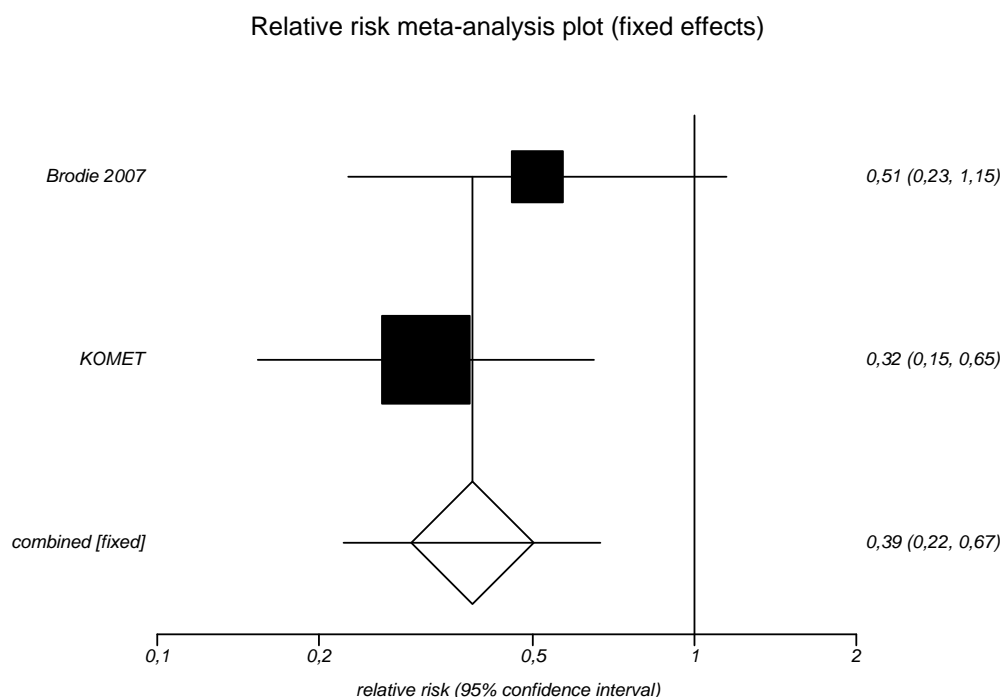


Tabela 27. Wysypka dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Brodie 2007	12 mies.	8/285	2,8	16/291	5,5	0,51 [0,23; 1,15]	-0,03 [-0,06; 0,01]	NS
KOMET	12 mies.	9/489	1,8	29/499	5,8	0,32 [0,15; 0,65]	-0,04 [-0,07; -0,02]	NNT=25,18 [15,22; 60,31]
Wynik metaanalizy	12 mies.	17/774	2,2	45/790	5,7	0,39 [0,22; 0,67]	-0,03 [-0,05; -0,02]	NNT=28,57 [18,46; 63,20]
Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q = 0,71004 (df = 1) P = 0,3994 GRADE: <b>wysoki</b>								

## 7.24. Pozostałe działania niepożądane

Poniżej przedstawiono wyniki dla pozostałych działań niepożądanych, które raportowano tylko w jednej z prac dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną (Brodie 2007 lub KOMET).

Istotnie statystycznie różnice na korzyść lewetyracetamu względem karbamazepiny stwierdzono odnośnie do częstości występowania bólu pleców (RR=0,41 [0,19; 0,89]), natomiast lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko bezsenności (RR=2,48 [1,07; 5,76]) w 12-miesięcznym okresie obserwacji. W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy lekami po 12 miesiącach leczenia. (Tabela 28)

Tabela 28. Pozostałe działania niepożądane dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Badanie	Okres interwencji	LEV		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Spadek masy ciała</b>								
KOMET	12 mies.	8/489	1,6	11/499	2,2	0,74 [0,31; 1,78]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>								
<b>Drżenie</b>								
KOMET	12 mies.	10/489	2,0	11/499	2,2	0,93 [0,41; 2,11]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>								
<b>Łysienie</b>								
KOMET	12 mies.	5/489	1,0	5/499	1,0	1,02 [0,32; 3,28]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>								
<b>Grypa</b>								
Brodie 2007	12 mies.	24/285	8,4	25/291	8,6	0,98 [0,58; 1,66]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS
GRADE: <b>wysoki</b>								
<b>Bezsenność</b>								
Brodie 2007	12 mies.	17/285	6,0	7/291	2,4	2,48 [1,07; 5,76]	0,04 [0,003; 0,07]	NNH=28,09 [13,86; 318,67]
GRADE: <b>wysoki</b>								
<b>Ból pleców</b>								
Brodie 2007	12 mies.	8/285	2,8%	20/291	6,9%	0,41 [0,19; 0,89]	-0,04 [-0,08; -0,01]	NNT=24,60 [12,67; 170,10]
GRADE: <b>wysoki</b>								

## 8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Oprócz oceny profilu bezpieczeństwa leków opartej na wynikach randomizowanych badań klinicznych (odpowiednie podrozdziały rozdziału 7), przeprowadzono również poszerzoną analizę bezpieczeństwa. Zgodnie z wytycznymi AOTM ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowania działań niepożądanych, generujących duże koszty [1].

Karbamazepina jest stosowana w padaczce oraz innych schorzeniach od długiego czasu i jej profil bezpieczeństwa został dobrze poznany, nie jest to także lek o nowym mechanizmie działania. Mechanizm działania lewetyracetamu natomiast nadal nie jest w pełni poznany[10]; wydaje się inny niż sposób działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych, dlatego ocena bezpieczeństwa została poszerzona. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa dla lewetyracetamu wykorzystano informacje dotyczące bezpieczeństwa zawarte w publikacjach (badania kliniczne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej, rejestry i opracowania wtórne) ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa, odnalezionych na drodze systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. Uwzględniono również prace oceniające profil bezpieczeństwa różnych leków przeciwpadaczkowych. Łącznie do analizy włączono 50 doniesień naukowych ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa (głównie rejestry i badania kohortowe).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [3] w analizie przedstawiono także informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*) (EPAR, w szczególności ChPL) oraz
- agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA).

### 8.1. Ocena bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych ogółem

W niniejszym rozdziale (8.1) zebrano ogólne informacje i wyniki raportów dotyczących bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych, w tym analizowanych w niniejszej pracy leków (karbamazepiny oraz lewetyracetamu) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych, ciężkich skórnych działań niepożądanych i behawioralnych/poznawczych działań



niepożądanych oraz zaburzeń kostnych u osób stosujących leki przeciwpadaczkowe, a także zaleceń i wpływu stosowania tych leków u kobiet w ciąży. Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa wraz z informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa zebranymi w ChPL dla poszczególnych leków przedstawiono w kolejnych rozdziałach (lewetyracetam - rozdział 8.2, karbamazepina – rozdział 8.3).

### **8.1.1. Myśli i zachowania samobójcze**

Analiza przeprowadzona przez FDA, w której skumulowano wyniki 199 badań klinicznych (liczba pacjentów ogółem to 43 892 w wieku powyżej 5 lat, z czego 27 863 stosowało leki przeciwpadaczkowe, natomiast 16 029 placebo) porównujących leki przeciwpadaczkowe w monoterapii lub terapii skojarzonej z placebo u pacjentów z padaczką, zaburzeniami psychicznymi lub innymi schorzeniami (np. migrena, neuropatyczne zespoły bólowe), wykazała, że ryzyko myśli i zachowań samobójczych jest prawie dwukrotnie wyższe u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe (0,37%) w porównaniu do grupy placebo (0,24%). Różnica ta była istotna statystycznie (RR=1,8 [1,2; 2,7]), również w podgrupie pacjentów z padaczką (OR=3,53 [1,28; 12,10]). W analizie uwzględniono badania kliniczne dotyczące takich leków jak: karbamazepina, walproinian, felbamat, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramid oraz zonisamid. Obserwowany wzrost ryzyka wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych oznacza, że na każde 530 pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi dodatkowo u jednego z nich wystąpią myśli lub zachowania samobójcze (NNH). Ryzyko względne myśli lub zachowań samobójczych było wyższe w badaniach klinicznych dotyczących padaczki w porównaniu do prób przeprowadzonych u pacjentów psychiatrycznych lub w innych wskazaniach (bezwzględne różnice ryzyka były podobne w badaniach klinicznych dla padaczki i schorzeń psychiatrycznych). Wzrost ryzyka zaobserwowano już po 1 tygodniu od rozpoczęcia leczenia przeciwpadaczkowego oraz w pozostałych okresach obserwacji (mediana okresu interwencji w badaniach klinicznych wynosiła 24 tygodnie). Czterech pacjentów w grupie leków przeciwpadaczkowych popełniło samobójstwo, zaś w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku samobójstwa. Liczba popełnionych samobójstw była zbyt mała, aby wykazać istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami oraz wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Ryzyko myśli lub zachowań samobójczych było podobne dla jedenastu analizowanych leków, niezależnie od mechanizmu działania czy zakresu wskazań. Zaleca się, by wszyscy pacjenci przyjmujący lub rozpoczynający terapię lekami przeciwpadaczkowymi, bez względu na wskazanie do ich stosowania, byli monitorowani pod kątem widocznych zmian w zachowaniu, które mogą wskazywać na pojawienie się lub nasilenie myśli lub zachowań samobójczych albo depresji. [28]

W pracy Landmark 2012 [29] metodykę opisaną powyżej analizy przeprowadzonej przez FDA uznano za dyskusyjną z uwagi na wykorzystanie danych raportowanych spontanicznie. Oceniono, iż od czasu jej wydania opublikowano kilka innych analiz o różnej metodyce, których wyniki są mniej ogólne niż

te zawarte w analizie FDA. W pracy Mula 2010 [30] stwierdzono, że praktyce klinicznej brak diagnozy związanej z objawami psychicznymi, brak udziału specjalistów w dziedzinie psychiatrii, a także opóźnienia w zoptymalizowaniu terapii przeciwpadaczkowej mogą pogarszać rokowanie lub prowadzić do samobójstwa u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi.

Analiza przeprowadzona na kohorcie liczącej ponad 5,1 mln osób (próba reprezentatywna dla ogólnej populacji Wielkiej Brytanii) wykazała, iż częstość występowania zdarzeń związanych z samobójstwem wynosi 15,0 na 100 tys. osobolat wśród osób bez padaczki, depresji, zaburzeń dwubiegunowych lub nieleczonych lekami przeciwpadaczkowymi, natomiast 38,2 wśród osób z padaczką nieleczonych LPP i 48,2 w grupie osób z padaczką leczonych LPP. Po przeprowadzeniu analizy dopasowanej (w celu wykluczenia wpływu różnych czynników o potencjalnym znaczeniu rokowniczym na efekt) wykazano jednak, iż stosowanie leków przeciwpadaczkowych nie jest związane z większym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem u pacjentów z padaczką ani u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, jest natomiast istotnie związane z większym ryzykiem tych zdarzeń w grupie pacjentów z depresją oraz osób bez padaczki, depresji lub zaburzeń dwubiegunowych. [39] Podobne wyniki uzyskano w badaniu Machado 2011, gdzie po przeprowadzeniu analizy regresji wieloczynnikowej nie wykazano, by leki przeciwpadaczkowe istotnie statystycznie zwiększały ryzyko samobójstwa. [48] W pracy VanCott 2010 oceniono, iż najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia zachowań związanych z samobójstwem są zaburzenia afektywne (w tym depresja) zdiagnozowane przed rozpoczęciem leczenia przeciwpadaczkowego, a zwiększone ryzyko zachowań związanych z samobójstwem nie jest powiązane ze stosowaniem poszczególnych leków przeciwpadaczkowych. [74]

W przeglądzie Fountoulakis 2012 [32], w którym uwzględniono 5 opracowań wtórnych dotyczących ryzyka samobójstwa u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe, stwierdzono brak przekonujących dowodów naukowych dotyczących wpływu leków przeciwpadaczkowych na wzrost ryzyka zachowań samobójczych. Jednocześnie podkreślano, że konieczne są dalsze badania w tym zakresie dotyczące topiramatu, lamotryginy i lewetyracetamu. Lekarze powinni informować pacjentów i ich rodzin o zwiększonym ryzyku, ale ważne jest, aby nie wyolbrzymiać zagrożenia, ponieważ przerwanie lub odmowa rozpoczęcia terapii może doprowadzić do poważnych następstw, w tym śmierci pacjenta. Kolejne badania RCT powinny w szczególności koncentrować się na kwestiach dotyczących depresji i myśli samobójczych u pacjentów z padaczką.

W dużym obserwacyjnym badaniu Anderson 2010 [31], w którym oceniano 44 300 pacjentów z padaczką stosujących leki przeciwpadaczkowe, zidentyfikowano 458 pacjentów z zachowaniami samobójczymi lub samookaleczeniami, z tego 78 pacjentów popełniło samobójstwo. W grupie kontrolnej dopasowanej losowo uczestniczyło 8 962 pacjentów. Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie pacjentów otrzymujących nowe leki przeciwpadaczkowe, których stosowanie związane jest

z większym ryzykiem depresji (lewetyracetam, tiagabina, topiramata, wigabatryna) ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub samookaleceń jest istotnie statystycznie większe niż w grupie niestosującej leków przeciwpadaczkowych (OR=3,08 [1,22; 7,77]). W przypadku pozostałych ocenianych grup leków: barbituranów, starych leków przeciwpadaczkowych (m.in. karbamazepina, walproinian) oraz leków przeciwpadaczkowych nowej generacji o niskim ryzyku depresji (m.in. lamotrygina), uzyskane wyniki nie wskazują na wzrost ryzyka myśli samobójczych lub samookaleceń. Iloraz szans w tych grupach wynosił odpowiednio: OR=0,66 [0,25; 1,73], OR=0,74 [0,53; 1,03] oraz OR=0,87 [0,47; 1,59].

W badaniu kohortowym Paterno 2010 wskazano na cztery leki, które istotnie zwiększają ryzyko zachowań samobójczych i samobójstwa w porównaniu z topiramatem – gabapentynę, lamotryginę, okskarbazepinę oraz tiagabinę [61], natomiast w przeglądzie systematycznym Ziembra 2010 pięć leków przeciwpadaczkowych uznano za stwarzające zwiększone ryzyko prób samobójczych lub samobójstw w porównaniu z topiramatem; wśród nich wymieniono lamotryginę (HR=1,84 [1,43; 2,37]), kwas walproinowy (HR=1,65 [1,25; 2,19]), a także gabapentynę, okskarbazepinę oraz tiagabinę. [62] W pracy Olesen 2010 oceniono natomiast, że stosowanie klonazepamu, walproinianu, lamotryginy lub fenobarbitalu istotnie zwiększa ryzyko samobójstwa, natomiast stosowanie innych ocenianych leków przeciwpadaczkowych nie jest związane z istotnym wzrostem tego ryzyka [60].

### 8.1.2. Ciężkie skórne działania niepożądane

W pracy Arif 2007, której celem była ocena czynników ryzyka i częstości występowania wysypki skórnej związanej z terapią lekami przeciwpadaczkowymi, uwzględniono łącznie 1 890 chorych. W analizie wzięto pod uwagę 81 czynników mogących mieć wpływ na występowanie wysypki i przedstawiono częstość występowania wysypki dla 15 najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych, w tym lewetyracetamu i karbamazepiny. Wykazano, iż jedynym, poza lekami, czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia wysypki jest wcześniejsza wysypka związana z leczeniem przeciwpadaczkowym. Istotnie wyższe ryzyko wysypki stwierdzono w grupie fenytoiny i lamotryginy oraz wyższe, choć nieistotnie statystycznie, w grupie karbamazepiny, natomiast istotnie niższe w grupie lewetyracetamu, gabapentyny i walproinianu. Częstość występowania wysypki była również niska dla felbamatu, primidonu, topiramatu i wigabatryny. [40] Podobne wyniki uzyskano w badaniu Alvestad 2007 [38], gdzie wykazano, że spośród 15 ocenianych leków przeciwpadaczkowych, karbamazepina, lamotrygina i fenytoina istotnie zwiększają ryzyko reakcji skórnych oraz w pracy Yang 2011, gdzie wykazano, iż te trzy leki zwiększają ryzyko ciężkich skórnych działań niepożądanych [78].

W badaniu Mockenhaupt 2005 (*German Registry for Serious Cutaneous Reactions*), w którym oceniano ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię lekami przeciwpadaczkowymi, stwierdzono, iż więcej niż 90 przypadków

tych działań niepożądanych wystąpiło w pierwszych 63 dniach terapii. Ryzyko ocenianych zdarzeń wynosi od 1 do 10 na 10 tys. osób rozpoczynających terapię dla karbamazepiny, lamotryginy, fenytoiny i fenobarbitalu, natomiast w grupie walproinianu jest niższe. [55] Wyniki pracy Mogami 2012 są spójne z powyższymi, gdzie wyższe ryzyko skórnych działań niepożądanych wykazano również dla fenytoiny, lamotryginy, fenobarbitalu i karbamazepiny. [56] W badaniu Wang 2012 wskazano natomiast na lamotryginę, karbamazepinę oraz okskarbazepinę jako leki zwiększające ryzyko wystąpienia reakcji skórnych. [76]

### **8.1.3. Behawioralne/poznawcze działania niepożądane**

W badaniu Weintraub 2007 behawioralne/psychiatryczne działania niepożądane stwierdzono u 221 spośród 1394 pacjentów (16%), u których stosowano jeden z nowych leków przeciwpadaczkowych. Istotnie statystycznie mniej takich zdarzeń stwierdzono w grupie leczonej lamotryginą lub gabapentyną, natomiast istotnie więcej w grupie leczonej lewetyracetamem. Dla pozostałych leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do częstości występowania działań niepożądanych ogółem dla leków przeciwpadaczkowych. Nawet w grupie lewetyracetamu, gdzie behawioralne lub psychiatryczne działania niepożądane występowały najczęściej, mniej niż 10% pacjentów przerywało leczenie z powodu tych zdarzeń. Występowanie stanów psychiatrycznych w przeszłości jest najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka występowania zaburzeń w zachowaniu lub psychiatrycznych [77].

Występowanie subiektywnych poznawczych działań niepożądanych oceniano w pracy Arif 2009, gdzie badano wpływ stosowania leków przeciwpadaczkowych, zarówno w monoterapii, jak również w politerapii. Wykazano, iż w przypadku monoterapii istotnie statystycznie więcej niemożliwych do tolerowania (prowadzących do zmiany dawki lub przerwania leczenia) subiektywnych poznawczych działań niepożądanych występuje w grupie leczonej topiramatem niż w grupie karbamazepiny i walproinianu. W grupie pacjentów stosujących fenytoinę lub zonisamid występuje natomiast istotnie więcej tych zdarzeń w porównaniu z walproinianem. Subiektywne poznawcze działania niepożądane są częstsze w grupie topiramatu, zonisamidu, fenytoiny i okskarbazepiny, natomiast rzadsze w grupie gabapentyny, walproinianu, lamotryginy, karbamazepiny i lewetyracetamu. [41]

### **8.1.4. Zaburzenia kostne**

EMA raportowała, iż długotrwałe stosowanie karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu, okskarbazepiny, lamotryginy lub walproinianu wiąże się z większym ryzykiem zmniejszenia gęstości mineralnej kości, co może spowodować osteopenię, osteoporozę oraz złamania kości. Związek przyczynowy między stosowaniem leków przeciwpadaczkowych (takich jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i prymidon) a osteomalacją jest znany i opisany w ChPL tych leków, jednak związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem leków przeciwpadaczkowych a innymi zaburzeniami

w obrębie układu kostnego jak zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteopenia i osteoporoza prowadzące do złamań nie był jasny, dlatego przeprowadzono przegląd oceniający wpływ leków przeciwpadaczkowych na ryzyko zaburzeń kostnych. Przegląd wyników z badań klinicznych i innych doniesień naukowych publikowanych w literaturze medycznej oraz spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych w rejestrach na terenie Unii Europejskiej wykazał dużą liczbę spontanicznych zgłoszeń przypadków zaburzeń kostnych dla substancji czynnych takich jak: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon, okskarbazepina, lamotrygina i walproinian. W niektórych przypadkach stwierdzono obecność różnych czynników ryzyka, w tym stosowanie politerapii lekami przeciwpadaczkowymi, równoczesne stosowanie innych terapii o potwierdzonym wpływie na zaburzenia kostne oraz ciężkie postaci padaczki, które mogą przyczynić się do powstania złamań, aczkolwiek raportowano również przypadki, w których dodatkowe czynniki ryzyka nie zostały ustalone. W kilku przypadkach związek przyczynowy ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych nie mógł zostać wykluczony, szczególnie w sytuacji, gdy leki przeciwpadaczkowe były używane przez dłuższy okres czasu. W literaturze medycznej przedstawiono kilka mechanizmów wpływu leków przeciwpadaczkowych na metabolizm kostny, ale żadna hipoteza nie wyjaśnia w pełni zaobserwowanych przypadków i możliwe jest, że wiele z nich może działać równocześnie. W raporcie postulowano prowadzenie dalszych badań w tym obszarze. [34]

W badaniu farmakoepidemiologicznym Vestergaard 2004, w którym uwzględniono ponad 124,6 tys. przypadków złamań oraz blisko 374 tys. przypadków w grupie kontrolnej, w analizie bez dostosowania wykazano, iż stosowanie wszystkich leków przeciwpadaczkowych jest związane ze zwiększonym ryzykiem złamań. Po uwzględnieniu w analizie takich czynników jak wcześniejsze złamania, stosowanie kiedykolwiek kortykosteroidów, współistniejące choroby, zmienne społeczne i występowanie padaczki, stwierdzono, iż karbamazepina, okskarbazepina, klonazepam, fenobarbital i walproinian istotnie statystycznie zwiększają ryzyko złamań, natomiast dla etosuksymidu, lamotryginy, fenytoiny, prymidonu, tiagabiny, topiramatu i wigabatryny nie wykazano istotnie statystycznie większego ryzyka złamań. [75]

#### **8.1.5. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w ciąży**

W przypadku, gdy kobieta planuje zajście w ciążę, należy przeanalizować potrzebę leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. U kobiet w ciąży leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje, zarówno dla kobiety, jak i nienarodzonego dziecka. [13]

U dzieci kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych jest 2 do 3 razy większe w porównaniu do spodziewanej częstości w populacji ogólnej, wynoszącej około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami rozwojowymi są: rozszczep wargi, wady układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzenia rozwoju cewy nerwowej. Leczenie wieloma lekami

przeciwpadaczkowymi wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż stosowanie monoterapii, dlatego, jeżeli jest to tylko możliwe, należy stosować monoterapię. [13]

W przeglądzie systematycznym opracowanym przez The Cochrane Collaboration z uwagi na niską jakość odnalezionych dowodów naukowych, nie ustalono, które z leków przeciwpadaczkowych cechują się wyższym ryzykiem wad rozwojowych w okresie życia płodowego. Wykazano jedynie, że u dzieci kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe, w tym szczególnie politerapię lekami przeciwpadaczkowymi ryzyko wad rozwojowych rośnie. [33]

W wielu krajach prowadzone są rejestry kobiet w ciąży z padaczką, umożliwiające ocenę występowania wad wrodzonych i innych zaburzeń zdrowotnych u dzieci eksponowanych prenatalnie na leki przeciwpadaczkowe. Przeprowadzono również wiele badań ukierunkowanych na ocenę wpływu leczenia przeciwpadaczkowego na dzieci kobiet stosujących to leczenie w czasie ciąży. W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze wyniki oraz wnioski z odnalezionych rejestrów i badań klinicznych badających wpływ leczenia przeciwpadaczkowego u kobiet w ciąży na przebieg tej ciąży, powikłania okołoporodowe oraz rozwój dziecka. (Tabela 29)

W większości prac wskazywano, iż dla lewetyracetamu jest zbyt mało danych, by móc wysuwać jednoznaczne wnioski dotyczące ryzyka poważnych wad wrodzonych u dzieci kobiet stosujących lek w monoterapii. Na podstawie dostępnych informacji ocenia się, iż ryzyko to jest mniejsze niż w przypadku leków przeciwpadaczkowych starszej generacji np. walproinianu.

**Tabela 29. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – wpływ LPP na przebieg ciąży oraz zdrowie dzieci kobiet stosujących LPP**

Doniesienie naukowe	Rodzaj doniesienia naukowego	Cel pracy	Populacja	Najważniejsze wyniki / wnioski
<b>Almgren 2009 [37]</b>	Badanie populacyjne, szwedzki rejestr urodzeń <i>Swedish Medical Birth Registry</i>	Ocena wpływu na obwód głowy noworodka	Dzieci urodzone w Szwecji między 1995-2005 r. (ciąże pojedyncze) – ponad 900 tys. dzieci	W grupie kobiet stosujących w ciąży CBZ lub VPA w monoterapii wykazano istotnie statystycznie mniejszy wskaźnik bw-adj-HC ( <i>birth-weight-adjusted mean head circumference</i> ). Dla PHT, CLZ, LTG i GBP – nieistotne statystycznie wyniki. Częstość występowania małogłowia istotnie statystycznie większa w grupie stosującej jakąkolwiek politerapię LPP, ale nieistotne statystycznie różnice dla grupy jakiegokolwiek monoterapii, w tym monoterapii CBZ i VPA (w porównaniu do populacji ogólnej).
<b>Pilo 2006 [63]</b>		Ocena ryzyka komplikacji w czasie ciąży, porodu i okresu neonatalnego	Dzieci urodzone w Szwecji między 1995-2001 r. (ciąże pojedyncze) – kobiety leczone LPP (n=1350)	Większość (89%) kobiet stosowała LPP w monoterapii, głównie CBZ i VPA. Ryzyko cesarskiego cięcia było istotnie wyższe w grupie kobiet z padaczką stosujących LPP, ale brak wystarczających danych, by rozdzielić wyniki na zabiegi planowane i nagłe. Ryzyko stanu przedzucawkowego i krwawienia u kobiet przy porodzie naturalnym oraz zaburzeń oddychania u dzieci również było istotnie wyższe w grupie kobiet z padaczką stosujących LPP.
<b>Borthen 2010 [42]</b>	Badanie populacyjne, norweski rejestr	Ocena wpływu na komplikacje okołoporodowe	Dzieci urodzone w Norwegii między 1999-	Kobiety w ciąży chorujące na padaczkę i stosujące LPP mają niski wskaźnik komplikacji okołoporodowych; chociaż w tej grupie obserwuje się istotnie

Doniesienie naukowe	Rodzaj doniesienia naukowego	Cel pracy	Populacja	Najważniejsze wyniki / wnioski	
	urodzeń		2005 r. (ciężce pojedyncze i pierwsze dziecko z ciąży mnogiej) – ponad 365 tys. dzieci	statystycznie podwyższone ryzyko konieczności wywołania porodu, cesarskiego cięcia, krwawienia poporodowego i oceny w skali Apgar <7. Nie można ustalić, czy wiąże się to z chorobą, szczególnie ciężkimi postaciami padaczki, czy z leczeniem przeciwpadaczkowym.	
<b>Cohen 2011 [43]</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne, (NEAD - <i>Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs</i> ) – kobiety z padaczką w ciąży, stosujące monoterapię LTG, CBZ, VPA lub PHT, włączone do rejestru między 1999 a 2004 rokiem (Wielka Brytania i USA)	Ocena wpływu na funkcje motoryczne, adaptacyjne, emocje i zachowanie dzieci w wieku 3 lat	229 dzieci	CBZ i VPA istotnie statystycznie pogarsza funkcje motoryczne dzieci (wpływ zależny od dawki leku). Zaobserwowano również istotne pogorszenie funkcji adaptacyjnych i zdolności społecznych w grupie leczonych VPA (również zależne od dawki leku) oraz ryzyko wystąpienia problemów ze skupieniem uwagi i nadpobudliwości. Konieczne są kolejne badania, by potwierdzić uzyskane wyniki i zbadać wpływ innych LPP.	
<b>McVearry 2009 [49]</b>		Ocena wpływu na funkcje poznawcze	42 dzieci	Fluencja i oryginalność była istotnie statystycznie niższa w grupie VPA niż LTG lub CBZ.	
<b>Meador 2012, Meador 2011 [50, 52]</b>		Ocena funkcji poznawczych u dzieci w wieku 4,5 lat i porównanie z wynikami dla 2 lat	310 dzieci	IQ dzieci eksponowanych na VPA było niższe niż dla któregokolwiek badanego LPP. Im wyższa dawka VPA tym niższe IQ dzieci (dla innych LPP nie wykazano takiej korelacji). IQ matki było związane z IQ dziecka w przypadku wszystkich LPP z wyj. VPA. IQ w wieku 4,5 lat było skorelowane z wynikiem BSID w wieku 2 lat i IQ w wieku 3 lat. Zdolności werbalne były upośledzone dla wszystkich 4 LPP (VPA, CBZ, LTG, PHT) w porównaniu ze zdolnościami niewerbalnymi.	
<b>Meador 2010 [51]</b>		Ocena wpływu karmienia piersią w trakcie monoterapii LPP	199 dzieci	42% dzieci było karmionych piersią. Nie wykazano, by IQ dzieci karmionych piersią i dzieci niekarmionych piersią różniło się zarówno ogólnie dla LPP, jak również dla poszczególnych LPP (LTG, VPA, CBZ, PHT).	
<b>Meador 2009 [53]</b>		Ocena wpływu na IQ	309 dzieci w wieku 3 lat	Dzieci w wieku 3 lat eksponowane w życiu płodowym na VPA miały niższe IQ w porównaniu z dziećmi eksponowanymi na inne LPP (najwyższe IQ w grupie LTG). VPA nie powinien być stosowany jako lek pierwszego wyboru u kobiet mogących zająć w ciąży.	
<b>Meador 2006 [54]</b>		Ocena wpływu na ryzyko wad wrodzonych i zgonu dziecka	333 dzieci	Największe ryzyko poważnych zdarzeń takich jak zgon dziecka lub poważne wady wrodzone zaobserwowano w grupie VPA (20,3%). W grupie CBZ – 8,2%, PHT – 10,7% i LTG – 1,0%. U kobiet z niepowodzeniem leczenia innymi LPP, jeśli VPA jest wskazany, powinien być podawany w jak najniższej dawce.	
<b>Cummings 2011 [44]</b>		Badanie obserwacyjne kohortowe ( <i>UK Epilepsy and Pregnancy Register</i> )	Ocena wpływu na rozwój neurologiczny	Dzieci w wieku 9-60 mies. kobiet leczonych monoterapią LTG, CBZ lub VPA (n=210)	U 23 (39,6%) dzieci eksponowanych na VPA, 10 (20,4%) na CBZ i 1 (2,9%) na LTG wystąpiły łagodne lub znaczne opóźnienia w rozwoju (w grupie kontrolnej – 2 (4,5%)). Wieloczynnikowa analiza wykazała, iż VPA i CBZ, ale nie LTG, istotnie statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia opóźnień w rozwoju neurologicznym u dzieci eksponowanych w życiu płodowym na LPP.
<b>Morrow 2006 [58]</b>			Ocena ryzyka wad wrodzonych	3607 dzieci	Ryzyko poważnych wad wrodzonych dla LPP ogółem – 4,2%. Dla politerapii LPP – 6,0%, a monoterapii LPP – 3,7% (różnica istotna statystycznie). Dla kobiet z padaczką niestosujących w ciąży LPP – 3,5%. Dla VPA – 6,2%, CBZ – 2,2% (istotne statystycznie różnice). W

Doniesienie naukowe	Rodzaj doniesienia naukowego	Cel pracy	Populacja	Najważniejsze wyniki / wnioski
				grupie LTG mniej wad wrodzonych niż w grupie VPA. CBZ w monoterapii – najniższe ryzyko wad wrodzonych.
Hunt 2006 [80]		Ocena LEV u kobiet w ciąży	117 ciąż (39 eksponowanych na LEV w monoterapii; 78 - politerapia)	U 3 dzieci obserwowano poważne wady wrodzone; wszystkie w grupie pacjentek leczonych LEV w politerapii. W grupie monoterapii brak poważnych wad wrodzonych u dzieci.
Hernandez-Diaz 2012 [45]	North American AED Pregnancy Registry	Ocena występowania wad wrodzonych	Kobiety włączone do rejestru między 1997 a 2011 r.	LPP takie jak VPA i PHB są związane z większym ryzykiem poważnych wad wrodzonych w porównaniu z nowymi LPP takimi jak LTG i LEV. TPM zwiększa ryzyko rozszczepu wargi w porównaniu do populacji ogólnej.
Holmes 2011 [46]		Ocena występowania wad wrodzonych u kobiet stosujących politerapię zawierającą CBZ lub LTG	6857 dzieci kobiet stosujących LPP w różnych wskazaniach (włączone do rejestru w latach II.1997-VI.2010)	Ryzyko wad dla LTG w monoterapii – 1,9%, LTG w politerapii z VPA – 9,1%, LTG w politerapii bez VPA – 2,9%. Ryzyko wad dla CBZ w monoterapii – 2,9%; CBZ w politerapii z VPA – 15,4%, CBZ w politerapii bez VPA – 2,5%. Ryzyko wad wrodzonych u dzieci eksponowanych na LTG lub CBZ w politerapii jest wyższe niż w przypadku monoterapii tylko, gdy politerapia zawiera VPA.
Holmes 2008 [47]		Ocena ryzyka rozszczepu podniebienia	684 kobiety, które urodziły dziecko z wadą wrodzoną i stosowały LTG w czasie ciąży	Dzieci eksponowane w życiu płodowym (1 trymestr ciąży) na LTG w monoterapii mają podwyższone ryzyko izolowanego rozszczepu wargi lub podniebienia w porównaniu z dziećmi nieeksponowanymi (populacja generalna).
Molgaard-Nielsen 2011 [57]	Badanie populacyjne, duński rejestr urodzeń	Ocena wpływu na poważne wady wrodzone	Dzieci urodzone w Danii między 1996-2008 r.	U 3,2% dzieci eksponowanych na nowe LPP (LTG, OXC, TPM, GBP, LEV) w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu z 2,4% dzieci nieeksponowanych na LPP zdiagnozowano poważne wady wrodzone (różnica nieistotna statystycznie). W grupie LTG – 3,7%, OXC – 2,%, TPM – 4,6%, GBP – 1,7% (1 przypadek), LEV – 0 przypadków.
Nadebaum 2011 [59]	Badanie populacyjne obserwacyjne, Australian Pregnancy Register for Women with Epilepsy and Allied Disorders	Ocena wpływu na zdolności językowe	102 dzieci	Zdolności językowe dzieci eksponowanych na VPA w monoterapii lub politerapii są istotnie niższe w porównaniu do określonej normy dla testu. Dla dzieci eksponowanych na LTG lub CBZ (w monoterapii lub politerapii niezawierającej VPA) brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z normą.
Vajda 2012 [67, 68, 69, 70, 71, 72, 73]		Ocena teratogenności	1317 kobiet z padaczką (nowe vs stare LPP vs nieleczone LPP)	Występowanie wad wrodzonych w grupie monoterapii LTG – 12/231 (5,2%); TPM – 1/31 (3,2%); LEV – 0/22 (0%), natomiast w grupie PHT – 1/35 (2,9%), VPA – 35/215 (16,3%), CBZ – 19/301 (6,3%) i grupie nieleczonej – 6/116 (5,2%). Nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wad wrodzonych zależnego od dawki z wyj. VPA.
Senf 2011 [64]	European Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy (EURAP)	Ocena wpływu na ryzyko wad wrodzonych	7555 ciąż (do maja 2011 r.)	Ryzyko poważnych wad wrodzonych ogółem dla kobiet w ciąży stosujących LPP w monoterapii – około 6%. Ryzyko wad w grupie LTG jest relatywnie niższe niż dla innych LPP. W grupie LEV włączono do tej pory małą liczbę pacjentek i nie można w razie wyciągać jednoznacznych wniosków, ale ryzyko w tej grupie też jest niskie (2,5%).
Tomson 2006 [65]		Ocena kontroli napadów w	1882 kobiet (1956 ciąż) z	58,3% kobiet było wolnych od napadów w czasie ciąży.



Doniesienie naukowe	Rodzaj doniesienia naukowego	Cel pracy	Populacja	Najważniejsze wyniki / wnioski
		czasie ciąży	padaczką	
<b>Shallcross 2011 [81]</b>	Prospektywne badania kohortowe (UK)	Ocena LEV względem VPA i populacji generalnej	Dzieci LEV n=51 vs VPA n=44 vs gr. kontrolna n=97	Dzieci eksponowane w życiu płodowym na LEV nie mają większego ryzyka wystąpienia opóźnień we wczesnym rozwoju poznawczym do 2 lat w porównaniu z populacją generalną. LEV jest natomiast istotnie bezpieczniejszy niż VPA i może być lekiem pierwszego wyboru dla kobiet w wieku rozrodczym.
<b>Tornes 2010 [66]</b>	Różne rejestry urodzeń uwzględniające dzieci kobiet z padaczką	Porównanie różnych rejestrów (USA, UK, Australia, Finlandia, Szwecja i EURAP)	Brak danych	Wyniki różnych rejestrów nie różnią się między sobą. W wielu z nich wskazuje się, że VPA zwiększa ryzyko poważnych wad wrodzonych, natomiast w grupie CBZ i LTG ryzyko tych wad jest mniejsze, a dla TPM, LEV i OXC jest zbyt mało danych umożliwiających wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Wyniki rejestrów mogą być podobne m.in. ze względu na to, iż do niektórych z nich włączane są te same pacjentki.

## 8.2. Lewetyracetam

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania informacji na temat bezpieczeństwa odnalezione na stronach internetowych FDA, EMA oraz URPL.

Komunikat wydany 31 stycznia 2008 roku przez agencję amerykańską dotyczył zwiększonego ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych w grupie pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, w tym lewetyracetamem, w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo. Po szczegółowej analizie danych z badań klinicznych i potwierdzeniu powyższych wniosków 16 grudnia 2008 roku FDA wydała zalecenie, aby podmioty odpowiedzialne za wprowadzenie do obrotu 11 leków przeciwpadaczkowych, których dotyczyła analiza (w tym lewetyracetamu), wprowadziły do druków informacyjnych swoich produktów odpowiednie ostrzeżenie oraz aby opracowały poradniki dla pacjentów informujące o zagrożeniu wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. 5 maja 2009 roku FDA opublikowała komunikat, w którym powiadomiła personel medyczny o tym, że druki informacyjne wszystkich rozpatrywanych leków przeciwpadaczkowych zostały uaktualnione i zatwierdzone. Aktualizacja materiałów informacyjnych preparatu Keppra® nastąpiła w kwietniu 2009 roku. Agencja zaleciła także, aby przygotowane przez producentów poradniki były każdorazowo wręczane pacjentom. [85, 86, 87, 88, 89] Ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących preparat Keppra® zostało zatwierdzone także przez EMA i wprowadzone do druków informacyjnych produktu obowiązujących na terenie Unii Europejskiej. [82]

Komunikat zamieszczony w kwietniu 2010 roku na stronie URPL miał charakter bardziej techniczny i dotyczył zachowania szczególnej ostrożności podczas dawkowania leku Keppra® w związku ze

zmianą oznaczenia podziałek na strzykawkach dołączonych do opakowania roztworu doustnego preparatu oraz pojawieniem się nowych opakowań leku dla niemowląt i dzieci poniżej 4 lat. [90, 91]

Dodatkowo zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie EMA i FDA w toku monitorowania bezpieczeństwa preparatu Keppra® w okresie porejestracyjnym obserwowano następujące działania niepożądane: ataki paniki, letarg, osłabienie mięśni, zaburzenia ruchowe (choreoatetozą, dyskinezy), zaburzenia funkcji wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, leukopenia, neutropenia, zapalenie trzustki, pancytopenia (w niektórych przypadkach przebiegająca z supresją szpiku), trombocytopenia, utrata masy ciała, alopecia oraz parestezje. [82, 83, 84]

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (ChPL)**

Zsumowane dane z badań klinicznych z zastosowaniem postaci doustnych lewetyracetamu, prowadzonych u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi, dotyczące bezpieczeństwa, wykazały, że u 46,4% pacjentów leczonych lewetyracetamem i u 42,2% pacjentów przyjmujących placebo, wystąpiły działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 2,4% pacjentów leczonych lewetyracetamem i u 2,0% pacjentów w grupie placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były senność, astenia, zawroty głowy. W zbiorczej analizie bezpieczeństwa, nie wykazano wyraźnego związku między dawką a reakcją, ale częstość i ciężkość działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zmniejszały się z upływem czasu.

W monoterapii, u 49,8% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie i senność.

Badanie prowadzone u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 65 lat) z napadami mioklonicznymi wykazało, że u 33,3% pacjentów przyjmujących lewetyracetam i u 30,0% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy i senność. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z napadami mioklonicznymi była mniejsza niż u pacjentów z napadami częściowymi (odpowiednio 33,3% i 46,4%).

Badanie prowadzone u dorosłych i dzieci (w wieku od 4 do 65 lat) z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi w przebiegu idiopatycznej padaczki uogólnionej wykazało, że u 39,2% pacjentów przyjmujących lewetyracetam i u 29,8% pacjentów przyjmujących placebo, wystąpiły działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zmęczenie.

U 14% pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 16 lat) leczonych lewetyracetamem oraz odpowiednio u 26% i 21% pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży

z napadami częściowymi przyjmujących placebo, opisano zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych o ponad 25%.

Leczenie lewetyracetamem napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży z idiopatyczną padaczką uogólnioną, nie miało wpływu na częstość występowania napadów nieświadomości.

### Zestawienie działań niepożądanych (ChPL)

Opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK® zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt >1 miesiąca) lub po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione w tabeli poniżej według częstości występowania oraz układów i narządów.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często zaliczono: senność i zmęczenie.

**Tabela 30. Zestawienie działań niepożądanych dla lewetyracetamu (na podstawie ChPL Levetiracetam GSK®)**

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytopenia
	#	leukopenia, neutropenia, pancytopenia (z zaobserwowanym w kilku przypadkach zahamowaniem czynności szpiku kostnego)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	jadłowstręt, zwiększenie masy ciała Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu jest wyższe w przypadku jednoczesnego podawania topiramatu i lewetyracetamu
	#	utrata masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Często	pobudzenie ruchowe, depresja, chwiejność emocjonalna lub zmiany nastroju, wrogość lub agresywność, bezsenna, nerwowość lub drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia
	#	nieprawidłowe zachowanie, uczucie gniewu, lęk, splątanie, omamy, zaburzenia psychotyczne, samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	senność
	Często	niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkinezja, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci
	#	parestezja
Zaburzenia oka	Często	podwójne widzenie, zamglone widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	#	Często: nasilenie kaszlu
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:	Często	ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty
	#	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	#	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, wyprysk, świąd
	#	łysienie: w kilku przypadkach zaobserwowano wyzdrowienie po odstawieniu lewetyracetamu
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Często	ból mięśniowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	astenia/zmęczenie
Urazy, zatrucia i komplikacje związane z procedurami	Często	przypadkowe urazy

\* - bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

# - Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu są niewystarczające, żeby jednoznacznie oszacować częstość występowania działań niepożądanych w leczonej populacji.

### Dzieci i młodzież

Badanie prowadzone u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 4 do 16 lat) z napadami częściowymi wykazało, że u 55,4 % pacjentów przyjmujących produkt Levetiracetam GSK i u 40,2 % pacjentów przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 0,0 % pacjentów przyjmujących produkt Levetiracetam GSK i u 1,0 % pacjentów przyjmujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w populacji pacjentów pediatrycznych były senność, wrogość, nerwowość, chwiejność emocjonalna, pobudzenie ruchowe, jadłowstręt, astenia i ból głowy. Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów pediatrycznych było zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu u dorosłych oprócz zmian w zachowaniu oraz zdarzeń niepożądanych psychicznych, które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych (38,6 % do 18,6 %). Jednak ryzyko względne u dzieci w porównaniu z dorosłymi było podobne.

Badanie prowadzone u pacjentów w wieku dziecięcym (od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) z napadami częściowymi wykazało, że u 21,7% pacjentów z grupy przyjmującej lewetyracetam i u 7,1% pacjentów z grupy przyjmującej placebo wystąpiły działania niepożądane. W żadnej z grup nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane. W czasie długookresowego badania obserwacyjnego N01148, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem i powstałymi w trakcie leczenia w

grupie pacjentów w wieku od 1 miesiąca do <4 lat były: drażliwość (7,9%), drgawki (7,2%), senność (6,6%), nadmierna aktywność psychoruchowa (3,3%), zaburzenia snu (3,3%) oraz agresja (3,3%). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku dziecięcym były zgodne z profilem bezpieczeństwa lewetyracetamu u dzieci starszych, w wieku od 4 do 16 lat.

Badanie równoważności (ang. *non-inferiority*) u pacjentów w wieku dziecięcym prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, oceniało wpływ lewetyracetamu na funkcje poznawcze oraz neuropsychiczne u dzieci w wieku od 4 do 16 lat z napadami częściowymi. Stwierdzono, że lewetyracetam nie różnił się (nie był gorszy) od placebo pod względem zmiany Złożonego wyniku testu pamięci w części Uwaga i pamięć Międzynarodowej Wykonaniowej Skali Leitera-R (ang. *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*) wobec stanu wyjściowego w populacji zgodnej z protokołem badania. Wyniki dotyczące funkcji behawioralnych i emocjonalnych u pacjentów leczonych lewetyracetamem wskazywały pogorszenie w zakresie zachowań agresywnych, co zmierzono w sposób standaryzowany i systematyczny z wykorzystaniem zwalidowanego narzędzia (Kwestionariusza zachowań dziecka Achenbacha, ang. *CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist*). U pacjentów, którzy przyjmowali lewetyracetam w ramach długookresowego, otwartego badania obserwacyjnego, zazwyczaj nie występowało pogorszenie w zakresie funkcji behawioralnych i emocjonalnych; w szczególności wyniki pomiarów dotyczących zachowań agresywnych nie były gorsze od wartości wyjściowych.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Zakończenie podawania*

Jeśli leczenie lewetyracetamem ma być zakończone, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną zaleca się stopniowe odstawianie produktu (tj. dorośli: zmniejszanie dawki o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni; niemowlęta powyżej 6 miesięcy, dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg: zmniejszanie dawki nie powinno przekroczyć redukcji o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie; niemowlęta (do 6 miesięcy): zmniejszanie dawki nie powinno przekroczyć redukcji o więcej niż 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie).

#### *Niewydolność nerek*

Podawanie lewetyracetamu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek może wymagać dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, zaleca się ocenę czynności nerek przed ustaleniem odpowiedniej dawki.

#### *Samobójstwa*

U pacjentów leczonych produktami przeciwpadaczkowymi (w tym lewetyracetamem) opisywano przypadki samobójstw, prób samobójczych oraz myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza

wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo, badań klinicznych z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Dlatego należy monitorować pacjentów pod względem występowania depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (i opiekunom pacjentów), aby zgłaszali się po pomoc medyczną w razie wystąpienia objawów depresji i (lub)myśli oraz zachowań samobójczych.

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom w wieku poniżej 6 miesięcy.

Dostępne dane dotyczące dzieci nie sugerują wpływu na wzrost i dojrzewanie. Jednak długotrwały wpływ na uczenie się, inteligencję, wzrost, funkcje endokrynologiczne, dojrzewanie i płodność pozostają nieznane.

U 14% pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku od 4 do 16 lat) leczonych lewetyracetamem i u odpowiednio 26% i 21% pacjentów dorosłych i pediatrycznych z napadami częściowymi przyjmujących placebo opisano zwiększenie częstości napadów padaczkowych o ponad 25%. Leczenie lewetyracetamem napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży z idiopatyczną padaczką uogólnioną nie miało wpływu na częstość napadów nieświadomości.

Bezpieczeństwo i skuteczność u niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia nie zostały dokładnie zbadane. Jedynie 35 niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia otrzymywało produkt leczniczy w badaniach klinicznych, 13 z tych pacjentów było w wieku <6 miesięcy.

#### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża*

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lewetyracetamu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję. Ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Levetiracetam GSK nie powinien być stosowany w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, zmiany fizjologiczne zachodzące podczas ciąży mogą wpływać na stężenie lewetyracetamu. Obserwowano zmniejszenie stężenia lewetyracetamu w osoczu podczas ciąży. Zmniejszenie stężenia jest bardziej wyraźne w trzecim trymestrze (do 60% wartości względem okresu wyjściowego, przed ciążą). W przypadku kobiet w ciąży, stosujących lewetyracetam, należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne.

Zaprzestanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, które może być szkodliwe dla matki i płodu.

#### *Karmienie piersią*

Lewetyracetam przenika do mleka kobiecego. Z tego względu, karmienie piersią nie jest zalecane. Jednak, jeżeli konieczne jest leczenie podczas karmienia piersią, należy uwzględniając znaczenie karmienia piersią, rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem.

### **8.3. Karbamazepina**

Opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Amizepin® zestawienie działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania karbamazepiny wraz z podziałem według częstości występowania tych działań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 31). Do działań niepożądanych występujących często lub bardzo często zaliczono: leukopenię, trombocytopenię, eozynofilię, zawroty głowy, ataksję, senność, zmęczenie, ból głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (np. niewyraźne widzenie), nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, skórne reakcje nadwrażliwości, pokrzywkę, obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, zwiększoną aktywność transpeptydazy-glutamyłowej w wyniku indukcji enzymów wątrobowych - zwykle bez znaczenia klinicznego, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej, hiponatremię i zmniejszenie osmolalności osocza w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego ADH, co niekiedy może prowadzić do zatrucia wodnego z letargiem, wymiotami, bólem głowy, splątaniem i zaburzeniami neurologicznymi. [10]

W początkowym okresie leczenia karbamazepiną, jeśli zastosowano zbyt dużą dawkę lub u pacjentów w podeszłym wieku, niektóre działania niepożądane mogą występować bardzo często lub często, np.:

- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, ból głowy, ataksja, senność, zmęczenie, podwójne widzenie;
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty;
- skórne reakcje nadwrażliwości. [10]

Nasilenie działań niepożądanych jest zależne od dawki. Objawy na ogół przemijają po kilku dniach samoistnie lub po krótkim okresie stosowania zmniejszonej dawki. Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą wynikać z przedawkowania karbamazepiny lub znacznych wahań jej stężenia w osoczu. W takich przypadkach zaleca się monitorowanie stężenia leku w osoczu oraz podawanie dawki dobowej leku w 3 lub 4 dawkach podzielonych. [10]

Tabela 31. Zestawienie działań niepożądanych dla karbamazepiny (na podstawie ChPL Amizepin®) [10]

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
Zaburzenia serca	Rzadko	zaburzenia przewodnictwa w sercu
	Bardzo rzadko	bradykardia, arytmia, blokada AV z omdleniem, zastoinowa niewydolność krążenia, nasilenie choroby wieńcowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	leukopenia
	Często	trombocytopenia, eozynofilia
	Rzadko	leukocytoza, powiększenie węzłów chłonnych, niedobór kwasu foliowego
	Bardzo rzadko	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, aplazja krwinek czerwonych, niedokrwistość megaloblastyczna, ostra przerywana porfiria, retikulocytoza i być może niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	zawroty głowy, ataksja, senność, zmęczenie
	Często	ból głowy
	Niezbyt często	nietypowe mimowolne ruchy (np. drżenie, dystonia, tiki), oczopląs
	Rzadko	dyskineza ustno-twarzowa, zaburzenia okoruchowe, zaburzenia mowy (np. dyzartria lub mowa zamazana), zaburzenia choreoatetotyczne, zapalenie nerwów obwodowych, parestezje, osłabienie mięśni i objawy niedowładu Odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego. Związek przyczynowy ze stosowaniem karbamazepiny nie został w pełni ustalony.
Zaburzenia oka	Często	podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (np. niewyraźne widzenie)
	Bardzo rzadko	zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	zaburzenia słuchu np. szum uszny, zwiększenie ostrości słuchu, niedosłuch odbiorczy, zmiana odczuwania wysokości tonów
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	nadwrażliwość płucna charakteryzująca się np. gorączką, dusznością, zapaleniem płuc lub nietypowym zapaleniem płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, wymioty
	Często	suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	biegunka, zaparcia
	Rzadko	bóle brzucha
	Bardzo rzadko	zaburzenia smaku, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zapalenie trzustki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	śródmięzszowe zapalenie i niewydolność nerek, białkomocz, krwimocz, skąpomocz, zwiększone stężenie mocznika/ azotemia, częste oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zaburzenia seksualne, impotencja



Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Bardzo często	skórne reakcje nadwrażliwości, pokrzywka
	Niezbyt często	złuszczające zapalenie skóry i erytrodermia
	Rzadko	zespół toczniopodobny, świąd
	Bardzo rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, uczulenie na światło, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, trądzik, pocenie się, wypadanie włosów Bardzo rzadko występowało nadmierne owłosienie, ale związek przyczynowy ze stosowaniem CBZ nie został w pełni ustalony.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo rzadko	bóle stawów, bóle lub skurcze mięśni
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Często	obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, hiponatremia i zmniejszenie osmolalności osocza w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego ADH, co niekiedy może prowadzić do zatrucia wodnego z letargiem, wymiotami, bólem głowy, splątaniem, zaburzeniami neurologicznymi
	Bardzo rzadko	zwiększenie wydzielania prolaktyny z (lub bez) objawami takimi jak mlekotok, ginekomastia, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych tarczycy; zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (FT <sub>4</sub> , T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> ) i zwiększenie stężenia TSH, zwykle bez objawów klinicznych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Bardzo rzadko	zaburzenia metabolizmu kości (zmniejszenie stężenia wapnia i 25-OH-cholekalcyferolu w osoczu), prowadzące do rozmiękania kości, zwiększone stężenie cholesterolu, w tym frakcji HDL i trójglicerydów
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Rzadko	nadciśnienie lub niedociśnienie
	Bardzo rzadko	zapaść krążeniowa, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzep z zatorami (np. zator tętnicy płucnej)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Rzadko	zaburzenia wynikające z opóźnionej wielonarządowej nadwrażliwości, takie jak: gorączka, wysypka skórna, zapalenie naczyń, powiększenie węzłów chłonnych, zaburzenia chłoniakopodobne, bóle stawów, leukopenia, eozynofilia, powiększenie wątroby śledziony z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby Zaburzenia czynności mogą dotyczyć również innych narządów, np. płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy.
	Bardzo rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z drgawkami klonicznymi mięśni i obwodową eozynofilią, anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy. Jeśli wystąpią takie reakcje nadwrażliwości, CBZ należy natychmiast odstawić.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Bardzo często	zwiększona aktywność transpeptydazy-glutamylowej w wyniku indukcji enzymów wątrobowych, zwykle bez znaczenia klinicznego
	Często	zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej
	Niezbyt często	zwiększona aktywność aminotransferaz
	Rzadko	zapalenie wątroby wywołane przez zastój żółci, miąższowe lub typu mieszanego, żółtaczka

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
	Bardzo rzadko	ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Bardzo rzadko	nieprawidłowości spermatogenezy (spadek liczby i/lub ruchliwości plemników)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Rzadko	omamy (wizualne lub słuchowe), depresja, brak apetytu, niepokój, zachowania agresywne, pobudzenie, splątanie
	Bardzo rzadko	uczynienie psychozy

\* - bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

### Ryzyko samobójstwa

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania karbamazepiny. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza. [10]

### Zaburzenia skórne

Karbamazepina może powodować łagodne zmiany skórne. Mają one przemijający charakter i zwykle ustępują po kilku dniach lub tygodniach leczenia. W przypadku ich zaostrenia lek należy odstawić. W raporcie EMA sugeruje się, aby nie rozpoczynać terapii ponownie tym samym lekiem przeciwpadaczkowym, po którym wystąpiły reakcje skórne. [10]

U pacjentów przyjmujących karbamazepinę istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i potencjalnie stanowiących zagrożenie dla życia pacjentów - zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej nekrolizy naskórka. Szczególnie narażone są osoby pochodzenia chińskiego i tajskiego z pozytywnym wynikiem w kierunku obecności allelu HLA-B\*1502. Po przyjęciu karbamazepiny przez niektórych Chińczyków lub Tajów dochodziło u nich do rozwoju ciężkiej reakcji skórnej zwanej zespołem Stevensa-Johnsona. Dodatni wynik testu na obecność wymienionego allelu wskazuje, że nie należy rozpoczynać leczenia karbamazepiną, chyba, że jest to jedyna możliwość leczenia. U pacjentów, u których wynik testu na obecność allelu HLA-B\*1502 był ujemny ryzyko zespołu Stevensa-Johnsona jest niewielkie, chociaż w bardzo rzadkich przypadkach może on wystąpić. Nie jest do końca wiadomo, ze względu na brak dostępnych danych, czy pacjenci

pochodzenia południowo- i wschodnio-azjatyckiego są w grupie podwyższonego ryzyka. Nie wykazano natomiast związku między obecnością allelu HLA-B\*1502 u pacjentów rasy kaukaskiej a występowaniem zespołu Stevensa-Johnsona. [10]

W komunikacie opublikowanym przez FDA w dniu 12 grudnia 2007 r. oprócz zespołu Stevensa-Johnsona u osób z pozytywnym wynikiem na obecność allelu HLA-B\*1502 wskazuje się również na podwyższone ryzyko toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). U ponad 90% pacjentów leczonych karbamazepiną, u których wystąpił SJS lub TEN, reakcja ta nastąpiła w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia. Zatem u pacjentów, niezależnie od pochodzenia etnicznego lub genotypu (nawet z dodatnim HLA-B\*1502), którzy są leczeni karbamazepiną dłużej niż kilka miesięcy, ryzyko SJS / TEN jest niskie. Szacowany poziom ryzyka SJS / TEN związany z przyjmowaniem karbamazepiny w krajach o populacji, w której dominuje rasa kaukaska jest dość niski i wynosi od 1 do 6 na 10 000 nowych przypadków poddanych leczeniu karbamazepiną. [35]

### **Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna**

U pacjentów stosujących karbamazepinę istnieje ryzyko niedokrwistości aplastycznej i agranulocytozy. Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że ryzyko wystąpienia tych reakcji jest 5 do 8 razy większe niż w populacji ogólnej. W populacji ogólnej ryzyko agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej jest niskie, zapadalność wynosi odpowiednio 6 przypadków / 1 mln ludności oraz 2 przypadki / 1 mln ludności. W większości przypadków leukopenia ma przebieg łagodny. Jeśli u pacjenta, w trakcie leczenia karbamazepiną, przeprowadzone badania laboratoryjne wskazują na obniżony poziom białych ciałek krwi lub płytek krwi, pacjent powinien być ściśle monitorowany. Odstawienie leku należy rozważyć szczególnie, jeśli wystąpią zmiany wskazujące na uszkodzenie szpiku kostnego. [36]

### **Ciąża i laktacja**

Brak kontrolowanych badań z zastosowaniem karbamazepiny u kobiet ciężarnych. Dane epidemiologiczne wskazują na możliwość wystąpienia wrodzonych deformacji płodów, w tym również rozszczepu kręgosłupa. [10]

Karbamazepina może być stosowana u kobiet w ciąży lub u kobiet planujących zajść w ciążę tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu. U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie karbamazepiny, jeżeli to możliwe, w monoterapii. Badania retrospektywne wskazują na istnienie mniejszego ryzyka uszkodzenia płodu w przypadku monoterapii produktem przeciwdrgawkowym niż w razie terapii skojarzonej. [10] Wyniki rejestru EURAP [79] wskazują, że wśród ocenianych leków przeciwpadaczkowych najmniejsze ryzyko wad występuje u kobiet leczonych lamotryginą w dawce <300 mg/dobę i karbamazepiną w dawce <400 mg/dobę.

Jeśli lek przeciwdrgawkowy stosowany jest w celu zapobiegania dużym napadom drgawkowym, nie należy nagle przerywać leczenia, ponieważ istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia stanu drgawkowego z towarzyszącą hipoksją i zagrożeniem życia. Nie można wykluczyć, że same napady drgawek padaczkowych mogą wywołać uszkodzenie płodu. Potomstwo matek chorych na padaczkę, niepoddanych leczeniu jest objęte większym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych, w tym malformacji. Odnotowano, że karbamazepina, jak większość leków przeciwpadaczkowych, zwiększa prawdopodobieństwo wad rozwojowych, choć brak rozstrzygających wyników badań kontrolnych z zastosowaniem karbamazepiny w monoterapii. [10]

W następstwie stosowania karbamazepiny zgłaszano przypadki wad rozwojowych i malformacji, włączając rozszczep kręgosłupa, oraz innych wad wrodzonych, np.: wad twarzoczaszki, malformacji sercowo-naczyniowych, spodziectwa oraz zaburzeń wieloukładowych. Należy poinformować pacjentkę o zwiększonym ryzyku malformacji w przypadku terapii karbamazepiną oraz zapewnić możliwość wykonania badań przedurodzeniowych. [10]

Odnotowano, że niedobór kwasu foliowego zwykle występujący w okresie ciąży może nasilać się w przypadku stosowania leków przeciwpadaczkowych. Niedobór kwasu foliowego w okresie ciąży może przyczyniać się do wzrostu częstości wad wrodzonych u potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe. Zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego przed zajściem w ciążę i w czasie jej trwania. [10]

W celu przeciwdziałania powikłaniom krwotocznym u dziecka, zaleca się profilaktyczne podawanie witaminy K<sub>1</sub> matce w ostatnich tygodniach ciąży i noworodkowi zaraz po urodzeniu. [10]

Odnotowano nieliczne przypadki napadów drgawkowych oraz depresji oddechowej u noworodków w związku z przyjmowaniem przez matkę karbamazepiny w skojarzeniu z innym lekiem przeciwdrgawkowym. W nielicznych przypadkach obserwowano objawy takie jak: wymioty, biegunka i/lub zaburzenia odżywiania wskazujące na wystąpienie u noworodków zespołu odstawiennego w następstwie działania karbamazepiny przyjmowanej przez matkę. [10]

Karbamazepina przenika do mleka kobiet karmiących, a jej stężenie w mleku wynosi nawet 60% stężenia w osoczu. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt, nie należy karmić piersią w czasie przyjmowania leku. [10]

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną należy przeprowadzić dokładny wywiad w kierunku przebytych chorób, jak również badanie fizykalne pacjenta. Przez cały okres leczenia pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską. W razie wystąpienia objawów niepożądanych takich jak: gorączka, ból gardła, wysypka, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, siniaczenie, punkcikowate i plamiste wybroczyny, należy przerwać leczenie i natychmiast zgłosić się do lekarza.

Należy przy tym pamiętać, że nagłe odstawienie leku przeciwdrgawkowego może przyspieszyć wystąpienie napadu lub stanu drgawkowego. [10]

Karbamazepinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z mieszanymi napadami padaczkowymi, włączając napady nietypowe, ponieważ u tych pacjentów może się zwiększyć częstość występowania drgawek uogólnionych. [10]

Należy dokładnie rozważyć korzyści leczenia w stosunku do potencjalnego ryzyka, szczególnie u pacjentów, u których przerwano leczenie karbamazepiną, a także u których w wywiadzie występowały zaburzenia czynności układu krążenia, wątroby i nerek oraz układu krwiotwórczego, w tym również działania niepożądane po zastosowaniu innych leków; z uwagi na możliwość wystąpienia anemii aplastycznej. [10]

Należy wziąć pod uwagę możliwość uczynnienia utajonej psychozy szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. [10]

### **Badania diagnostyczne**

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania krwi (płytki krwi, retikulocyty, poziom żelaza). Jeśli w trakcie leczenia zmniejszy się liczba leukocytów lub płytek krwi, należy bardzo dokładnie zbadać pacjenta i rozważyć ewentualne odstawienie leku, szczególnie jeśli wystąpią zmiany wskazujące na uszkodzenie szpiku kostnego. Wskazana jest cotygodniowa kontrola stanu pacjenta podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia; następnie okresowo (co miesiąc w czasie 2-3 lat leczenia). [10]

Wskazana jest kontrola wskaźników czynnościowych wątroby przed i w czasie leczenia karbamazepiną. Pogorszenie się czynności wątroby jest wskazaniem do odstawienia leku. Wskazana jest również kontrola moczu i azotu mocznika we krwi przed i w czasie leczenia, ponieważ po karbamazepinie występowały zaburzenia czynności nerek. Zaleca się także przed i w trakcie leczenia kontrolę narządu wzroku (badanie za pomocą lampy szczelinowej, badanie dna oka, tonometria), ponieważ po karbamazepinie mogą pojawić się zmiany w obrębie tego narządu. Ponieważ karbamazepina wykazuje słabe działanie antycholinergiczne, należy zachować ostrożność u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym. [10]

Karbamazepina wpływa na wyniki testów określających czynność tarczycy (obniża wartości) oraz może wpływać na wyniki testów ciążowych. Obserwowano hiponatremię po leczeniu karbamazepiną lub karbamazepiną równocześnie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi albo niektórymi lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd, furosemid). [10]

## 9. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 9.1. Podsumowanie wyników badań RCT

Kumulacja ilościowa wyników 2 randomizowanych badań klinicznych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do prawdopodobieństwa ukończenia badania zarówno dla 6 miesięcy, jak również 12 miesięcy okresu obserwacji. W odniesieniu do braku napadów padaczkowych w okresie co najmniej 6 miesięcy również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami, natomiast w okresie 12 miesięcy istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo braku napadów stwierdzono w grupie karbamazepiny względem lewetyracetamu. Wyniki dla tych punktów końcowych w podgrupie pacjentów wyłącznie z napadami częściowymi są tożsame z wynikami dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach. Wykazano, iż lewetyracetam istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, natomiast zwiększa ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności. Uwzględniając obydwie parametry, w przypadku oceny ryzyka niepowodzenia leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia (zarówno w populacji ogólnej, jak również podgrupie pacjentów z napadami częściowymi) oraz czasu do pierwszego napadu padaczkowego, z wyjątkiem wyniku uzyskanego w podgrupie pacjentów z napadami częściowymi, gdzie uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny. Ocenia się, iż stosowanie obydwu leków w monoterapii w podobnym stopniu poprawia jakość życia związaną ze zdrowiem.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka zgonów, działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz poważnych działań niepożądanych, jednak wykazano, iż lewetyracetam istotnie statystycznie zwiększa ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Ryzyko większości raportowanych w badaniach działań niepożądanych jest podobne dla obydwu leków, z wyjątkiem depresji, którą istotnie statystycznie częściej obserwowano u pacjentów leczonych lewetyracetamem oraz wysypki, która istotnie statystycznie częściej występowała u osób stosujących karbamazepinę. Istotne statystycznie różnice na korzyść lewetyracetamu względem karbamazepiny stwierdzono również odnośnie do częstości występowania bólu pleców, natomiast lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko bezsenności.

Tabela 32. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną

Punkt końcowy	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Brak napadów padaczkowych (6 mies.)	RB=0,96 [0,88; 1,03]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
Brak napadów padaczkowych (12 mies.)	RB=0,91 [0,82; 0,997]	-0,05 [-0,10; -0,002]	19,32 [9,82; 609,38]
Utrata z powodu wystąpienia AE	RR=0,61 [0,48; 0,78]	-0,07 [-0,11; -0,04]	NNT=13,55 [9,16; 26,03]
Utrata z powodu braku skuteczności	RR=2,23 [1,42; 3,51]	0,04 [0,02; 0,06]	NNH=24,67 [15,98; 54,14]
Niepowodzenie leczenia	RR=0,89 [0,57; 1,38]	-0,02 [-0,11; 0,06]	NS
Ukończenia badania (6 mies.)	RB=1,03 [0,98; 1,10]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS
Ukończenia badania (12 mies.)	RB=1,03 [0,96; 1,11]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS
Zgony	RR=1,53 [0,31; 7,63]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Działania niepożądane ogółem	RR=1,00 [0,95; 1,06]	0,001 [-0,04; 0,04]	NS
Działania niepożądane związane z leczeniem	RR=0,90 [0,79; 1,02]	-0,05 [-0,12; 0,01]	NS
Ciężkie działania niepożądane	RR=1,67 [1,16; 2,41]	0,05 [0,02; 0,09]	NNH=18,23 [10,57; 62,11]
Poważne działania niepożądane	1,22 [0,92; 1,64]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS

## 9.2. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W większości doniesień naukowych ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa różnych leków przeciwpadaczkowych, wskazywano, iż monoterapia tymi lekami charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż stosowanie leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej, szczególnie politerapii zawierającej walproinian.

Odnaleziono prace, w których wykazano, iż niektóre leki przeciwpadaczkowe (w tym lewetyracetam) zwiększają ryzyko samobójstwa i zachowań związanych z samobójstwem, jednak w pracach tych często nie uwzględniano wpływu czynników zakłócających takich jak występowanie zaburzeń psychicznych. W badaniach populacyjnych, po uwzględnieniu w analizie takich czynników ryzyka jak depresja, nie wykazano, by leki przeciwpadaczkowe istotnie statystycznie zwiększały ryzyko zachowań związanych z samobójstwem.

W odniesieniu do ryzyka skórnych działań niepożądanych w odnalezionych pracach wykazano, iż jedynym, poza lekami, czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia wysypki jest wystąpienie

wcześniej wysypki związanej z leczeniem przeciwpadaczkowym. Istotnie wyższe ryzyko skórnych działań niepożądanych, w tym poważnych skórnych działań niepożądanych najczęściej było raportowane dla czterech leków: fenytoiny, lamotryginy, karbamazepiny oraz fenobarbitalu, natomiast w grupie lewetyracetamu i walproinianu ryzyko to było niższe.

Wyniki odnalezionych rejestrów oraz innych badań klinicznych i opracowań wtórnych oceniających wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na przebieg ciąży, powikłania okołoporodowe oraz wady wrodzone i rozwój dzieci kobiet stosujących w ciąży leki przeciwpadaczkowe są spójne. W wielu z nich wskazuje się, że walproinian w monoterapii zwiększa ryzyko poważnych wad wrodzonych oraz opóźnień w rozwoju neurologicznym dzieci, natomiast w grupie karbamazepiny i lamotryginy podawanych w monoterapii ryzyko tych zdarzeń jest mniejsze. W grupie lewetyracetamu włączono do tej pory małą liczbę pacjentek i nie można na razie wyciągać jednoznacznych wniosków, ale ocenia się, że ryzyko w tej grupie też jest niskie. Lewetyracetam może stanowić leczenie z wyboru u kobiet w wieku rozrodczym, które nie powinny przyjmować walproinianu.

### **9.3. Wnioski końcowe**

Lewetyracetam w monoterapii jest lekiem skutecznym i charakteryzuje się stosunkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki u osób w wieku  $\geq 16$  lat. Na podstawie kumulacji wyników 2 randomizowanych badań klinicznych wykazano, iż w porównaniu z karbamazepiną lewetyracetam cechuje się porównywalną skutecznością (choć z niewielką tendencją do wyższej skuteczności w grupie karbamazepiny, co wyraża się większym odsetkiem pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie co najmniej 12 miesięcy). Stwierdzono natomiast, iż lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny pozwala na zmniejszenie ryzyka utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, z kolei karbamazepina wpływa na zmniejszenie ryzyka utraty z powodu braku skuteczności leczenia. Prawdopodobieństwo ukończenia badania w obydwu grupach jest porównywalne. Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku jest wysoki.

Wydaje się, iż lewetyracetam i karbamazepina cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa. Karbamazepina w porównaniu do lewetyracetamu pozwala na zmniejszenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych, z kolei ryzyko utraty z powodu działań niepożądanych jest mniejsze w grupie lewetyracetamu. Wydaje się, że karbamazepina w porównaniu do lewetyracetamu zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i potencjalnie stanowiących zagrożenie dla życia pacjentów - zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej nekrolizy naskórka.



W odniesieniu do jednego z najczęściej występujących działań niepożądanych, wysypki skórnej, wykazano, iż karbamazepina względem lewetyracetamu istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia tego zdarzenia, aczkolwiek zmniejsza ryzyko depresji.

## 10. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji (odnalezione opracowania wtórne uwzględniają wyniki tylko jednego randomizowanego badania klinicznego włączonego do niniejszej analizy – Brodie 2007; żaden z odnalezionych przeglądów nie uwzględnia pracy KOMET, ponieważ została ona opublikowana w sierpniu 2012 r.).

Podstawowe ograniczenia, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. wnioski analizy oparto głównie na wynikach dwóch randomizowanych badań klinicznych (Brodie 2007, KOMET), chociaż populacja biorąca udział w badaniach jest stosunkowo duża (blisko 1 600 pacjentów);
2. w pracach tych uwzględniono również pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi i tylko w jednym badaniu (KOMET) przedstawiono wyniki analizy post-hoc uwzględniającej wyłącznie pacjentów z napadami częściowymi, czyli populacji odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym lewetyracetamu (jednak większość pacjentów we włączonych badaniach to pacjenci z napadami częściowymi – około 85%);
3. dwa włączone do analizy badania RCT uwzględnione w analizie klinicznej charakteryzują się niską do umiarkowanej wiarygodnością (1 i 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad). Badanie Cho 2011 to praca o najniższej jakości (1 punkt w skali Jadad), jednak analizowano w niej wyłącznie parametry jakości snu (niebędące przedmiotem niniejszej analizy) oraz jakość życia;
4. uwzględnione w analizie randomizowane badanie kliniczne KOMET to otwarta próba kliniczna i ze względu na to wiarygodność wewnętrzna danych z tego badania może być niższa, jednak m.in. dzięki temu, iż jest to badanie dotyczące efektywności rzeczywistej, wiarygodność zewnętrzna tych danych jest wyższa (wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do populacji w warunkach rutynowej praktyki klinicznej);
5. włączone do analizy prace cechowały się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (12 miesięcy w badaniu Brodie 2007 i KOMET, natomiast tylko 4-6 tygodni w pracy Cho 2011);
6. metodyka dwóch podstawowych badań, na których opierała się niniejsza analiza różniła się; Jedna praca to badanie typu *superiority* oceniające efektywność rzeczywistą (KOMET), zaś drugie to badanie typu *non-inferiority* oceniające efektywność eksperymentalną leków (Brodie 2007),

niemniej dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności wyników poszczególnych badań.

## 11. Dyskusja

Niniejsza analiza kliniczna, dotycząca oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa lewetyracetamu w leczeniu padaczki, przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji terapeutycznych zawartymi *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [2]. Analiza spełnia również minimalne wymagania dla analiz klinicznych, określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [3]

W ramach analizy problemu decyzyjnego [4] zdecydowano, iż w analizie klinicznej lewetyracetam zostanie oceniony względem karbamazepiny, która jest terapią z wyboru u pacjentów z napadami częściowymi (walproinian zgodnie ze wskazaniami do stosowania może być również stosowany u pacjentów z napadami częściowymi, dlatego założono, iż jeśli w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej zostanie odnalezione badanie oceniające lewetyracetam względem walproinianu w ocenianym wskazaniu, praca ta również zostanie uwzględniona w analizie). Odnaleziono randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio lewetyracetam z karbamazepiną, dlatego analiza została oparta w głównej mierze o wyniki tych badań klinicznych. Dodatkowo rozszerzono analizę bezpieczeństwa zgodnie z wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r., a także uwzględniono wyniki prac innych niż RCT, które były ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych, w tym lewetyracetamu. W analizie przedstawiono również wnioski z odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA.

W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (Medline, EMBASE, The Cochrane Library), jak również specyficzne dotyczące tematyki neurologicznej oraz rejestry badań klinicznych, co zaowocowało identyfikacją 3 badań RCT. Do analizy włączano badania RCT, w których oceniano efektywność kliniczną lewetyracetamu w populacji zgodnej z tą, dla której lewetyracetam ma wskazania do stosowania w monoterapii. Analiza została oparta w głównej mierze na wynikach dwóch prac, których wiarygodność metodyczna została oceniona na 3 i 5 punktów w skali Jadad (ponadto w ocenie jakości życia uwzględniono jedno badanie o niskiej wiarygodności metodycznej – 1 punkt w skali Jadad). Uwzględnione w niniejszej pracy badania RCT stanowią najlepsze dostępne źródło informacji umożliwiające porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu z karbamazepiną. Randomizowane próby kliniczne obejmowały łącznie blisko 1 600 pacjentów, z tego 793 chorych było leczonych lewetyracetamem. Znakomitą większość pacjentów w dwóch badaniach, na których oparto analizę, stanowili pacjenci z napadami częściowymi, aczkolwiek w pracy KOMET przedstawiono również wyniki analizy post hoc, w której pod uwagę brano wyłącznie pacjentów z tym typem napadów padaczkowych.

Analizując wyniki niniejszej pracy należy mieć na uwadze, że oba badania kliniczne (KOMET, Brodie 2007), na których głównie została oparta niniejsza analiza, różniły się między sobą pod względem metodyki. W badaniu KOMET oceniano efektywność rzeczywistą, podczas gdy w badaniu Brodie 2007 efektywność eksperymentalną. Ponadto wiarygodność metodyczna badania KOMET była niższa niż badania Brodie 2007. W badaniu tym nie zastosowano zaślepienia, a dobór pacjentów do badania pozostawiono w gestii badacza, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Dodatkowo wybór zalecanego leczenia (przydziału do odpowiedniego ramienia, w którym stosowano walproinian lub karbamazepinę jako komparator) nie został znormalizowany zgodnie z zaleceniami ekspertów, stąd część pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi było leczonych karbamazepiną. Inną wadą badania KOMET był również brak obowiązku potwierdzenia diagnozy za pomocą obrazowania mózgu lub elektroencefalografii przed włączeniem pacjentów do badania, a co za tym idzie wyboru najbardziej odpowiedniej terapii (walproinian/karbamazepina). Z powodu opisanych powyżej cech badania KOMET wiarygodność wewnętrzna jego wyników jest niższa, natomiast wiarygodność zewnętrzna dużo wyższa. Pomimo różnic w metodyce włączonych badań wyniki obu badań okazały się spójne (brak istotnej statystycznie heterogeniczności wyników dla poszczególnych punktów końcowych) z wyjątkiem wyników dla niepowodzenia leczenia, gdzie wyniki badania KOMET wskazywały na przewagę lewetyracetamu, a wyniki pracy Brodie 2007 na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami z trendem wskazującym na przewagę karbamazepiny.

Trzeba również pamiętać, że w badaniu Brodie 2007 stosowano najmniejszą efektywną dawkę karbamazepiny, zaś w badaniu KOMET dawka docelowa karbamazepiny wynosiła 600 mg/dobę. Autorzy pracy KOMET podkreślają, że u części pacjentów dawka niższa niż docelowa mogłaby pozwolić na uzyskanie kontroli napadów, co skutkowało mogło mniejszym ryzykiem utraty z powodu działań niepożądanych w tej grupie. W badaniu Brodie 2007 odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych był wyższy niż w grupie lewetyracetamu, aczkolwiek w odróżnieniu od badania KOMET, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami, co może potwierdzać powyższą tezę.

Uzyskane w niniejszej analizie wyniki wskazują, że karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu jest nieco skuteczniejsza niż lewetyracetam, ale lewetyracetam wydaje się lepiej tolerowany, co wyrażone zostało mniejszym odsetkiem pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych. Dodatkowo w badaniu KOMET wykazano, że lewetyracetam zwiększa ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Wynik ten jest zastanawiający z uwagi na dane zamieszczone w ChPL, gdzie ryzyko ciężkich działań niepożądanych w grupie lewetyracetamu i placebo było zbliżone (2,4% vs 2,0%). W badaniu Brodie 2007 nie podano wyników dotyczących ciężkich działań niepożądanych wskazując jedynie, że większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W przypadku karbamazepiny pod uwagę należy brać

możliwość ryzyka ciężkich działań niepożądanych i potencjalnie stanowiących zagrożenie dla życia pacjentów - zespołu Stevensa Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka. U pacjentów stosujących karbamazepinę istnieje również ryzyko niedokrwistości aplastycznej i agranulocytozy.

W odniesieniu do głównych punktów końcowych w badaniu KOMET, czyli czasu do niepowodzenia leczenia oraz czasu do pierwszego napadu padaczkowego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od napadów również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie w populacji pacjentów z napadami częściowymi (odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym w monoterapii) badania KOMET (na podstawie analizy post hoc) w odniesieniu do czasu do pierwszego napadu oraz odsetka pacjentów wolnych od napadów w okresie 12 miesięcy (48,1% vs 56,2%). W badaniu Brodie 2007 wykazano, że lewetyracetam jest co najmniej równie skuteczny jak karbamazepina w formule o kontrolowanym uwalnianiu. Kumulacja wyników badania KOMET i Brodie 2007 pozwoliła wykazać istotny statystycznie wzrost prawdopodobieństwa pozostania wolnym od napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy w grupie karbamazepiny w porównaniu do grupy lewetyracetamu.

Zaletą terapii lewetyracetamem jest możliwość szybkiego uzyskania dawki terapeutycznej bez konieczności powolnego miareczkowania, co ma miejsce w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych jak karbamazepina, lamotrygina, fenobarbital, topiramid czy zonisamid. W przypadku tego leku nie ma również konieczności rutynowego monitorowania jego poziomu terapeutycznego [102]

Wybór odpowiedniej terapii powinien być dostosowany indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę zarówno skuteczność, bezpieczeństwo, ale też właściwości farmakokinetyczne, koszt, potencjalne interakcje między lekami oraz specyficzne uwarunkowania dla danego pacjenta.

Uzyskane w niniejszej analizie wyniki zostały oparte na najlepszych aktualnie dostępnych danych umożliwiających porównanie lewetyracetamu z karbamazepiną u pacjentów z napadami częściowymi padaczki. Wyniki te są obarczone jednak pewną niepewnością z uwagi na fakt, iż ocena w populacji ściśle odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym została oparta na wynikach post hoc jednego badania, a okres interwencji ograniczył się do 12 miesięcy. Wydaje się, że charakter choroby wymaga potwierdzenia uzyskanych wyników w dłuższym horyzoncie czasowym.

## 12. Bibliografia

### Doniesienia naukowe dotyczące problemu zdrowotnego, interwencji, metodyki oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa

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> [30.05.2012]
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
3. 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].
4. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania; wersja 1.00 (maj 2012 r.)
5. Szczeklik A (red.); Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna; Kraków 2006
6. Jędrzejczak J.: Padaczka. BNP Lublin 2006: 13-17
7. Rejda K; Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6:131-136
8. 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.
9. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. *Epileptologia* 2002; 10: 109-130.
10. Charakterystyka produktu Leczniczego Levetiracetam GSK – [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-01-02\\_Levetiracetam%20GSK%20tabletki%20ChPL%2002.01.2012.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-01-02_Levetiracetam%20GSK%20tabletki%20ChPL%2002.01.2012.pdf) [dostęp: 18.05.2012]
11. EPAR - Product Information (Keppra) - [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000277/WC500041334.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf) [dostęp: 18.05.2012]
12. FDA – Lewetyracetam - <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=KEPPRA> [dostęp: 18.05.2012]
13. Charakterystyka produktu Leczniczego Amizepin – [http://leki.urpl.gov.pl/files/AMIZEPIN\\_200.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/AMIZEPIN_200.pdf) [dostęp: 18.05.2012]
14. FDA – Karbamazepina - <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&searchTerm=carbamazepine&SearchType=BasicSearch> [dostęp: 18.05.2012]
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex - [http://leki.urpl.gov.pl/files/Convulex\\_150\\_300\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Convulex_150_300_500.pdf) [dostęp: 18.05.2012]
16. Charakterystyka produktu Leczniczego Depakine Chrono - [http://leki.urpl.gov.pl/files/Depakine\\_Chrono\\_300\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Depakine_Chrono_300_500.pdf) [dostęp: 18.05.2012]
17. FDA – Kwas walproinowy - [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchTerm=valproic\\_acid&SearchType=BasicSearch](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchTerm=valproic_acid&SearchType=BasicSearch) [dostęp: 18.05.2012]

18. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB, Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions, *Ann Mem Med.* 1997; 126: 376-380
19. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12
20. EQ-5D - <http://www.euroqol.org/> [dostęp: 20.09.2012]
21. QOLIE-31 - [http://www.rand.org/health/surveys\\_tools/qolie.html](http://www.rand.org/health/surveys_tools/qolie.html) [dostęp: 20.09.2012]
22. QOLIE-31 - [http://www.epilepsy.com/pdfs/qolie\\_31.pdf](http://www.epilepsy.com/pdfs/qolie_31.pdf) [dostęp: 20.09.2012]
23. Sackellares J Chris, Kwong W Jacqueline, Vuong A et al. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav.* 2002 Aug;3(4):376-382.
24. Edwards KR, Sackellares JC, Vuong A et al. Lamotrigine Monotherapy Improves Depressive Symptoms in Epilepsy: A Double-Blind Comparison with Valproate. *Epilepsy & Behavior* 2001 vol. 2 (1): 28-36.
25. O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JW. The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale. *Epilepsia.* 1996 Jun;37(6):563-71.
26. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70.
27. Skala HAS - <http://www.pulsetoday.co.uk/documents/4585159/0/D1.3d2.pdf> [dostęp: 20.09.2012]
28. FDA Drug Safety Communication  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm> [dostęp: 18.07.2012]
29. Landmark C.J. Johannessen S.I. Safety aspects of antiepileptic drugs-focus on pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (2012) 21:1 (11-20).
30. Mula M, Sander JW. Antiepileptic drugs and suicidality. Much ado about very little? *Neurology* 2010; 75(4): 300–301
31. Andersohn F, Schade R, Willich SN et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010 Jul 27;75(4):335-40.
32. Fountoulakis KN, Gonda X, Samara M et al. Antiepileptic drugs and suicidality. *J Psychopharmacol.* 2012 Mar 8. [Epub ahead of print]
33. Adab N, Tudur Smith C, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004848.
34. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP): 27 October 2011; EMA/CHMP/PhVWP/845939/2011, Patient Health Protection
35. FDA Drug Safety Communication  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm> [dostęp: 18.07.2012]
36. FDA Drug Safety Comunication  
[www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM148014.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM148014.pdf) [dostęp: 18.07.2012]
37. Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero--influence on head circumference in newborns. *Seizure.* 2009 Dec;18(10):672-5.
38. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia.* 2007 Jul;48(7):1360-5.
39. Arana A, Wentworth C.E, Ayuso-Mateos J.L, Arellano F.M. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine* (2010) 363:6 (542-551).
40. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007 May 15;68(20):1701-9.
41. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2009 Jan;14(1):202-9.



42. Borthen I, Eide M.G, Daltveit A.K. et al. Delivery outcome of women with epilepsy: A population-based cohort study *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2010) 117:12 (1537-1543).
43. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011 Oct;22(2):240-6.
44. Cummings C, Stewart M, Stevenson M et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011 Jul;96(7):643-7.
45. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012 May 22;78(21):1692-1699.
46. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008 May 27;70(22 Pt 2):2152-8.
47. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol.* 2011 Oct;68(10):1275-81.
48. Machado RA, Espinosa AG, Melendrez D et al. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy. *Seizure.* 2011 May;20(4):280-4.
49. McVearry KM, Gaillard WD, VanMeter J et al. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2009 Dec;16(4):609-16.
50. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 2011 Feb;134(Pt 2):396-404.
51. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010 Nov 30;75(22):1954-60.
52. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012 Apr 17;78(16):1207-14.
53. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2009 Apr 16;360(16):1597-605.
54. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006 Aug 8;67(3):407-12.
55. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005 Apr 12;64(7):1134-8.
56. Mogami Y, Takahashi Y, Takayama R et al. Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis. *Brain Dev.* 2012 Jun;34(6):496-503.
57. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA.* 2011 May 18;305(19):1996-2002.
58. Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb;77(2):193-8.
59. Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F et al. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 2011 Feb 22;76(8):719-26.
60. Olesen JB, Hansen PR, Erdal J et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 May;19(5):518-24.
61. Paterno E, Bohn RL, Wahl PM, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA.* 2010 Apr 14;303(14):1401-9.
62. Ziembra KS, O'Carroll CB, Drazkowski JF, et al. Do antiepileptic drugs increase the risk of suicidality in adult patients with epilepsy?: a critically appraised topic. *Neurologist.* 2010 Sep;16(5):325-8.
63. Pilo C, Wide K, Winblad B. Pregnancy, delivery, and neonatal complications after treatment with antiepileptic drugs *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (2006) 85:6 (643-646).
64. Senf P, Schmitz B. Antiepileptic drugs in pregnancy and the EURAP register. A project for more safety *Gynakologe* (2011) 44:12 (963-968).

65. Tomson T. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006 Feb 14;66(3):354-60.
66. Tornes L. Harden C.L. Antiepileptic drug pregnancy registries: Do the latest findings concur? *Therapy* (2010) 7:5 (517-526).
67. Vajda F, Lander C, O'brien T, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, Eadie M, Cook M. Australian pregnancy registry of women taking antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004 Nov;45(11):1466.
68. Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand*. 2005 Sep;112(3):137-43.
69. Vajda FJ, Graham J, Roten A et al. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *Journal of Clinical Neuroscience* 2012 Jan;19(1):57-9.
70. Vajda FJ, Graham JE, Hitchcock AA et al. Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy Register. *Seizure*. 2010 Nov;19(9):558-61.
71. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):645-54.
72. Vajda FJ, Lander CM, Hitchcock A et al. Changing Australian prescribing patterns for antiepileptic drugs in pregnancy and their possible consequences. *J Clin Neurosci*. 2007 Jul;14(7):611-7.
73. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A et al. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci*. 2003 Sep;10(5):543-9.
74. VanCott A.C. Cramer J.A. Copeland L.A. et al. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: Data from the VA hospital system *BMC Medicine* (2010) 8 Article Number: 4.
75. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004 Nov;45(11):1330-7.
76. Wang XQ, Lang SY, Shi XB et al. Antiepileptic drug-induced skin reactions: A retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 Feb 7.
77. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr et al. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007 Feb;10(1):105-10.
78. Yang C.-Y. Dao R.-L. Lee T.-J. et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology* 2011; 77:23 (2025-2033).
79. Tomson T, Batino D, Bonizzoni E, et al. for the EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10(7): 609–617.
80. Hunt S, Craig J, Russell A et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1876-9.
81. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B et al. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*. 2011 Jan 25;76(4):383-9.
82. Keppra. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000277/WC500041337.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000277/WC500041337.pdf)
83. Label information. Keppra XR®. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022285s002s007lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022285s002s007lbl.pdf)
84. Label information. Keppra®. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021035s052s073s074s083s085,021505s019s020s025s026lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021035s052s073s074s083s085,021505s019s020s025s026lbl.pdf)
85. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Antiepileptic Drugs. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm074939.htm>
86. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Keppra (levetiracetam) Tablets and Oral Solution and Keppra XR (levetiracetam) Extended-Release Tablets. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) -- April 2009

87. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. FDA Alerts Health Care Providers to Risk of Suicidal Thoughts and Behavior with Antiepileptic Medications FDA News. January 31, 2008. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100200.htm>
88. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Information for Healthcare Professionals: Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs. FDA ALERT [1/31/2008; Updated: 12/16/2008] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm>
89. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs. Update 5/5/2009 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100190.htm>
90. UCB Pharma Sp. z o.o. Komunikat dla Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący utrzymującego się ryzyka wystąpienia błędu dawkowania podczas stosowania produktu leczniczego Keppra (lewetiracetam) 100 mg/ml, roztwór doustny, butelka 300 ml, z powodu zmian oznaczenia podziałki na strzykawkach. Warszawa, 29 lipca 2010 r. [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1026/original/Komunikat\\_UCB\\_Keppra\\_29.07.2010.pdf?1283263611](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1026/original/Komunikat_UCB_Keppra_29.07.2010.pdf?1283263611)
91. UCB Pharma Sp. z o.o. Komunikat dla Pracowników Ochrony Zdrowia. Warszawa, 20 kwietnia 2010r. [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1034/original/UCB\\_Keppra\\_A4.pdf?1283265388](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1034/original/UCB_Keppra_A4.pdf?1283265388)
92. AOTM – Komunikat - <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=634> [dostęp: 10.08.2012]

### **Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy**

93. Cho YW, Kim do H, Motamedi GK. The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: compared with the effect of carbamazepine-CR monotherapy. *Seizure* 2011 VL: 20 NO: 4 PG: 336-9.
94. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007 VL: 68 NO: 6 PG: 402-8.
95. Trinka E, Marson A.G, Van Paesschen W. et al. KOMET: An unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (2012) (In press).

## Przeglądy systematyczne włączone do analizy

96. 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.
97. 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 Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004 Apr 27;62(8):1252-60.
98. French J.A. Kanner A.M. Bautista J et al. Appendix C: 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. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* (2007) 13:4 EPILEPSY (203-211).
99. Wilby J, Kainth A, Hawkins N et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Apr;9(15):1-157, iii-iv.
100. Lo BW, Kyu HH, Jichici D et al. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. *Can J Neurol Sci* 2011 VL: 38 NO: 3 PG: 475-486.
101. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2009 Oct;43(10):1692-5.
102. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 2011 Mar 5;71(4):489-514.

## 13. Spis tabel

Tabela 1. Szacowana populacja docelowa .....	19
Tabela 2. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE [5].....	21
Tabela 3. Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE [8] .....	22
Tabela 4. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania.....	34
Tabela 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania LEV vs CBZ .....	41
Tabela 6. Brak napadów padaczkowych przez co najmniej 6 mies. dla porównania LEV vs CBZ - wyniki analizy ilościowej .....	43
Tabela 7. Brak napadów padaczkowych przez 12 mies. dla porównania LEV vs CBZ - wyniki analizy ilościowej .....	45
Tabela 8. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	47
Tabela 9. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	48
Tabela 10. Niepowodzenie leczenia dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	50
Tabela 11. Ukończenie badania dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	52
Tabela 12. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LEV vs CBZ .....	53
Tabela 13. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LEV vs CBZ .....	54
Tabela 14. Jakość życia związana ze zdrowiem dla porównania LEV vs CBZ – wyniki badania Cho 2011.....	56
Tabela 15. Zgony dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	56
Tabela 16. Działania niepożądane dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	58
Tabela 17. Ciężkie i poważne działania niepożądane dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	58
Tabela 18. Ból głowy dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	60
Tabela 19. Zmęczenie dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	61
Tabela 20. Senność dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	62
Tabela 21. Zawroty głowy dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	64

Tabela 22. Zapalenie górnych dróg oddechowych dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	65
Tabela 23. Biegunka dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	66
Tabela 24. Nudności dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	67
Tabela 25. Depresja dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	68
Tabela 26. Wzrost masy ciała dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	69
Tabela 27. Wysypka dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	70
Tabela 28. Pozostałe działania niepożądane dla porównania LEV vs CBZ – wyniki analizy ilościowej .....	71
Tabela 29. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – wpływ LPP na przebieg ciąży oraz zdrowie dzieci kobiet stosujących LPP .....	78
Tabela 30. Zestawienie działań niepożądanych dla lewetyracetamu (na podstawie ChPL Levetiracetam GSK®) .....	83
Tabela 31. Zestawienie działań niepożądanych dla karbamazepiny (na podstawie ChPL Amizepin®) [10] .....	88
Tabela 32. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania lewetyracetamu z karbamazepiną .....	95
Tabela 33. Charakterystyka badania Brodie 2007 .....	113
Tabela 34. Charakterystyka badania KOMET .....	115
Tabela 35. Charakterystyka badania Cho 2011.....	117
Tabela 36. Szczegółowe wyniki oceny randomizowanych badań klinicznych w skali Jadad.....	118
Tabela 37. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed) .....	119
Tabela 38. Wyszukiwanie w bazie Embase (Ovid).....	120
Tabela 39. Wyszukiwanie w The Cochrane Library .....	120
Tabela 40. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej.....	121
Tabela 41. Zestawienie odnalezionych w ramach analizy przeglądów systematycznych i raportów HTA .....	124
Tabela 42. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia .....	126
Tabela 43. Wynik wyszukiwania badań klinicznych w rejestrze ISRCTN Register .....	132

Tabela 44. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	132
Tabela 45. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad .....	133
Tabela 46. Formularz ekstrakcji charakterystyki randomizowanych badań klinicznych.....	133
Tabela 47. Formularz prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych (bez metaanalizy) ...	134
Tabela 48. Formularz prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych (z wynikami metaanalizy).....	134
Tabela 49. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych (HR).....	134
Tabela 50. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych (pozostałe miary statystyczne).....	134

## 14. Spis rysunków

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM) .....	39
Rysunek 2. Brak napadów padaczkowych przez co najmniej 6 mies. dla porównania LEV vs CBZ - wynik metaanalizy .....	43
Rysunek 3. Brak napadów padaczkowych przez 12 mies. dla porównania LEV vs CBZ - wynik metaanalizy .....	44
Rysunek 4. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LEV vs CBZ - wynik metaanalizy .....	47
Rysunek 5. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LEV vs CBZ - wynik metaanalizy ....	48
Rysunek 6. Niepowodzenie leczenia dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	50
Rysunek 7. Ukończenie 6 miesięcy badania dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	51
Rysunek 8. Ukończenie 12 miesięcy badania dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	52
Rysunek 9. Działania niepożądane ogółem dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	57
Rysunek 10. Ból głowy dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	59
Rysunek 11. Zmęczenie dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	60
Rysunek 12. Senność dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	61
Rysunek 13. Zawroty głowy (nieukładowe) dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	63
Rysunek 14. Zawroty głowy (układowe) dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	63
Rysunek 15. Zapalenie górnych dróg układowych dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	65
Rysunek 16. Biegunka dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	66
Rysunek 17. Nudności dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	67
Rysunek 18. Depresja dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	68
Rysunek 19. Wzrost masy ciała dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	69
Rysunek 20. Wysypka dla porównania LEV vs CBZ – wynik metaanalizy .....	70



## 15. Aneks

### 15.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy

Tabela 33. Charakterystyka badania Brodie 2007

Brodie 2007			
Rodzaj badania: RCT, LEV vs CBZ (badanie <i>non-inferiority</i> #)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku <math>\geq 16</math> lat</li> <li>2. Nowo zdiagnozowana padaczka (częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne)</li> <li>3. Nieleczeni wcześniej lekami przeciwpadaczkowymi</li> <li>4. Co najmniej 2 niesprowokowane napady padaczkowe w odstępie nie krótszym niż 48 godz. w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem udziału w badaniu (co najmniej jeden z nich w ciągu poprzedzających 3 mies.)</li> </ol>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Napady rzekomopadaczkowe</li> <li>2. Napady występujące wyłącznie jako gromadne</li> <li>3. Kliniczne lub elektroencefalograficzne przesłanki sugerujące idiopatyczną padaczkę uogólnioną</li> </ol>	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja (system IVRS, centralna randomizacja, metoda permutowanych bloków po 2 pacjentów) / stratyfikacja w zależności od typu napadów padaczkowych		
Zaślepienie próby	Próba podwójnie zaślepiena (zamaskowanie; identycznie wyglądające tabletki)		
Ukrycie kodu alokacji	Kontrolne oznaczenia poziomu stosowanych leków we krwi były niedostępne dla lekarza prowadzącego		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Skuteczność: PP (grupa mITT z wykluczeniem wszystkich, którzy poważnie naruszyli protokół) + mITT (zrandomizowani, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku) / Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku)		
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LEV: 33,3% (po 6 mies. okresu ewaluacji) i 46,0% (po 6 mies. okresie podtrzymujący) / CBZ: 33,3% i 46,4% Podano dokładne przyczyny nieukończenia badania		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (85 ośrodków), międzynarodowe (12 krajów europejskich i Republika Południowej Afryki)		
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie sponsorowane przez UCB SA (firma brała udział w planowaniu i realizacji, zbieraniu, przetwarzaniu i analizie danych oraz przygotowaniu i recenzji publikacji) / autorzy otrzymywali od firmy UCB Pharma granty na badania naukowe oraz honoraria		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Brak napadów padaczkowych przez co najmniej 6 mies., brak napadów padaczkowych przez 12 mies., brak napadów padaczkowych przez 6 mies. i 12 mies. w zależności od dawki leku, czas do niepowodzenia leczenia, ukończenia badania, utrata z badania z powodu AE, utrata z powodu braku skuteczności, AE ogółem, poszczególne AE.		
Charakterystyka populacji			
	LEV [mITT/PP]	CBZ [mITT/PP]	p
Liczba pacjentów	285/237	291/235	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)	40 (17) / 40 (17)	39 (16) / 40 (16)	bd

Brodie 2007				
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego – mediana [1. - 3. kwartyl]		35 [22-50] / 35 [22-49]	32 [21-47] / 32 [21-49]	bd
% mężczyzn		51 / 51	59 / 60	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	100	100	NS
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia	80 / 88	80 / 87	NS
	Pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne	20 / 12	20 / 13	NS
Liczba napadów padaczkowych - mediana [1. - 3. kwartyl]	W ostatnich 12 mies.	4 [2-10] / 4 [2-10]	3 [2-11] / 3 [2-10]	bd
	W ostatnich 3 mies.	2 [1-5] / 2 [1-4]	2 [1-5] / 2 [1-4]	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LEV 500 mg dwa razy na dobę (1000 mg/dobę) (faza dostosowywania dawki: 500 mg/dobę przez pierwsze 2 tyg.; 2x500 mg/dobę - 3 tydzień; faza stabilizacji dawki: 26 tyg.; okres podtrzymywania dla pacjentów bez napadów przez 6 mies. – kolejne 26 tyg.; w przypadku wystąpienia napadów w fazie stabilizacji dawki, dawki mogły być zwiększane stopniowo do maksymalnie 3000 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych – fazy badania były powtarzane)			
Komparator	CBZ-CR (postać o przedłużonym uwalnianiu) 200 mg dwa razy na dobę (400 mg/dobę) (faza dostosowywania dawki: 200 mg/dobę przez pierwsze 2 tyg.; 2x200 mg/dobę - 3 tydzień; faza stabilizacji dawki: 26 tyg.; okres podtrzymywania dla pacjentów bez napadów przez 6 mies. – kolejne 26 tyg.; w przypadku wystąpienia napadów w fazie stabilizacji dawki, dawki mogły być zwiększane stopniowo do maksymalnie 1200 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych – fazy badania były powtarzane)			
Okres leczenia	1 tydz. (okres przesiewowy) + 3 tyg. (okres zwiększania dawki) + 26 tygodni (okres ewaluacji) + 26 tygodni (okres podtrzymujący dla pacjentów bez napadów)			
Okres obserwacji	52 tygodni (łącznie z okresem przesiewowym i zwiększania dawki - 56 tyg.)			
Dodatkowe informacje / uwagi				
-				

# - badanie *non-inferiority* – badanie zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej

Tabela 34. Charakterystyka badania KOMET

KOMET (Trinka 2012)			
Rodzaj badania: RCT, LEV vs CBZ (badanie <i>superiority</i> #)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek $\geq 16$ lat 2. Nowo zdiagnozowana padaczka 3. Co najmniej 2 niesprowokowane napady w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem udziału w badaniu ( $\geq 1$ w ciągu ostatnich 6 mies. przed badaniem) sklasyfikowane wg ILAE		<u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Wcześniejsza terapia LEV, VPA lub CBZ (bez względu na wskazania) 2. Farmakoterapia przeciwpadaczkowa w ciągu 6 mies. przed badaniem (leczenie przeciwpadaczkowe dopuszczalne jedynie w przypadkach ostrych, trwające $\leq 2$ tyg., jeżeli zostało przerwane $\geq 1$ tydz. przed badaniem)	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna / stratyfikacja w zależności od doboru najlepszego leku pierwszego rzutu (CBZ/VPA)		
Zaślepienie próby	Brak zaślepienia		
Ukrycie kodu alokacji	Tak (zastosowano system <i>Interactive Voice Response (IVR)</i> przez telefon umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej)		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3		
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani), analiza post hoc (tylko pacjenci z napadami częściowymi lub uogólnionymi, z wykluczeniem pacjentów z napadami niesklasyfikowanymi, niewiadomymi lub mieszanymi) / Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i wyrazili zgodę na udział w badaniu)		
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LEV: 25,6% / CBZ: 28,8% Podano przyczyny nieukończenia badania		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (269 ośrodków); międzynarodowe (23 krajów europejskich i Australia)		
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie sponsorowane przez UCB Pharma (firma była odpowiedzialna za zaprojektowanie i prowadzenie badania, zbieranie i zarządzanie danymi, analizowanie i interpretację wyników) / autorzy otrzymywali od różnych firm, w tym od firmy UCB Pharma, granty na badania naukowe oraz honoraria za prezentacje konferencyjne		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Czas do niepowodzenia leczenia (od randomizacji do dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku), czas do wystąpienia pierwszego napadu (mierzony od dnia randomizacji), ukończenie badania, brak napadów padaczkowych, utrata z badania z powodu AE, utrata z badania z powodu braku skuteczności, niepowodzenie leczenia, jakość życia mierzona w QOLIE-31-P i EQ-5D, zgony, AE ogółem, AE związane z leczeniem, SAE, poważne AE, poszczególne AE.		
Charakterystyka populacji			
	LEV	CBZ	P
Liczba pacjentów	492	500	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)	44 (17)	43 (18)	Bd
Wiek w chwili pierwszego napadu padaczkowego	bd	bd	Bd
% mężczyzn	56	55	Bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni		Bd
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)	bd	bd	Bd

KOMET (Trinka 2012)				
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Napady częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia	434 (88)	448 (90)	Bd
	Napady pierwotnie uogólnione	62 (13)	48 (10)	Bd
	Napady niesklasyfikowane	7 (1)	7 (1)	Bd
	Inne napady	5 (1)	5 (1)	Bd
Liczba napadów w ostatnich 2 latach - mediana [1.-3. kwartyli]		4 [2-10]	4 [2-10]	Bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LEV 500 – 3000 mg/dobę (dawka początkowa 500 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych; 2 tyg. okres dostosowywania dawki do 1000 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych; w przypadku napadów możliwość zwiększenia dawki do maksymalnie 3000 mg/dobę)			
Komparator	CBZ-CR 200 – 1600 mg/dobę (dawka początkowa 200 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych; 2 tyg. okres dostosowywania dawki do 600 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych; w przypadku napadów możliwość zwiększania dawki do maksymalnie 1600 mg/dobę)			
	VPA (w niniejszej analizie nie uwzględniono wyników badania KOMET w warstwie VPA vs LEV, ponieważ uczestniczyli w niej głównie (blisko 70%) pacjenci z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi)			
Okres leczenia	52 tygodnie			
Okres obserwacji	52 tygodnie			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p>Lekarz decydował o wyborze CBZ lub VPA jako standardowej opcji leczenia (przydział do odpowiedniej warstwy badania), następnie pacjentów randomizowano w warstwach do CBZ/VPA vs LEV.</p> <p>W przypadku braku tolerancji wysokich dawek stosowanych leków istniała możliwość zredukowania dawki, jednakże nie mogła być ona niższa niż 1000 mg/dobę dla LEV i 600 mg/dobę dla CBZ.</p> <p>W warstwie badania LEV vs CBZ 86,5% (858/992) pacjentów miało wyłącznie napady częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia.</p>				

# - badanie *superiority* – badanie zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną

Tabela 35. Charakterystyka badania Cho 2011

Cho 2011				
Rodzaj badania: RCT, LEV vs CBZ (badanie <i>superiority</i> #)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
<b>Kryteria włączenia:</b> 1. Nowo zdiagnozowana padaczka (pierwszy napad 1-6 mies. przed rozpoczęciem udziału w badaniu) 2. Napady padaczkowe częściowe 3. Nieleczeni wcześniej lekami przeciwpadaczkowymi		<b>Kryteria wykluczenia:</b> 1. Napady pierwotnie uogólnione (potwierdzone wynikiem EEG) 2. Zaburzenia snu (w oparciu o historię choroby, standardowe kwestionariusze oceniające sen i skринing oceniający stabilną równowagę sen-czuwanie i PSG) 3. Napad padaczkowy podczas lub 1 dzień przed PSG 4. Nadużywanie kofeiny (>2 filiżanki/dobę), alkoholu, substancji zakazanych lub psychoaktywnych		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja (brak opisu metody)		
Zaślepienie próby		Brak danych		
Ukrycie kodu alokacji		Brak danych		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM		IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		1		
Analiza wyników		PP (analizowano wyłącznie tych pacjentów, którzy ukończyli badanie)		
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		13,9% ogółem (brak danych dot. poszczególnych grup) Nie podano dokładnych przyczyn nieukończenia badania		
Miejsce badania		Jednośrodkowe (Korea)		
Źródła finansowania badania / konflikt interesów		Badanie wsparte finansowo przez Keimyung University Dongsan Medical Center i UCB Korea		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)		Subiektywna jakość snu i obiektywne parametry snu (w tym czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas snu, czas do wystąpienia fazy REM, % poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń i WASO), jakość życia		
Charakterystyka populacji				
		LEV	CBZ	P
Liczba pacjentów		16	15	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD) [zakres]		31 (15) [15-66]	30 (9) [15-49]	0,724
Wiek w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	Bd
% mężczyzn		69	73	0,779
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	100	100	NS
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	Bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Napady częściowe	100	100	NS
Liczba napadów padaczkowych		bd	bd	Bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja		LEV (docelowa dawka podtrzymująca - 1000 mg/dobę)		
Komparator		CBZ-CR (docelowa dawka podtrzymująca - 400 mg/dobę)		
Okres leczenia		4-6 tygodni		
Okres obserwacji		4-6 tygodni		

Cho 2011
Dodatkowe informacje / uwagi
-

# - badanie *superiority* – badanie zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną

**Tabela 36. Szczegółowe wyniki oceny randomizowanych badań klinicznych w skali Jadad**

Badanie	Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?	Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty pacjentów z okresu obserwacji?	Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?	Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?	Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?	SUMA PUNKTÓW (max. 5 pkt)
Brodie 2007	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	5/5
KOMET	tak	nie	tak	tak	nie	nie	nie	3/5
Cho 2011	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	1/5

## 15.2. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library przeprowadzono 1 sierpnia 2012 r. uzyskując 1 310 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 37), 5 999 prac w bazie Embase (Tabela 38) oraz 214 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym: 28 przeglądów systematycznych opracowanych przez The Cochrane Collaboration, 8 innych przeglądów, 162 badania kliniczne, 5 ocen technologii medycznej i 5 badań metodycznych oraz 5 analiz ekonomicznych, a także 1 grupę ekspertów The Cochrane Collaboration zajmującą się tematyką dotyczącą padaczki) (Tabela 39).

Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniu 12 sierpnia 2012 roku, uzyskując łącznie 236 pozycji bibliograficznych (wraz z powtórzeniami) (Tabela 40).

13 września 2012 r. przeprowadzono ponowne przeszukanie w celu aktualizacji wyników wyszukiwania, uzyskując dodatkowo 21 doniesień naukowych w bazie Medline (łącznie 1331), 223 prace w bazie Embase (łącznie 6222), 2 publikacje w The Cochrane Library (łącznie 216) oraz 1 doniesienie naukowe (łącznie 237) w pozostałych źródłach informacji medycznej (praca odnaleziona w bazie CRD). Wyniki ponownego przeszukania przedstawiono w tabelach poniżej (wartości liczbowe przedstawione w nawiasach).

**Tabela 37. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)**

Lp.	Zapytanie	Wynik przeszukania – 1.VIII (13.IX.) 2012r.
#18	#13 AND #17	1310 (1331)
#17	#14 OR #15 OR #16	1703 (1727)
#16	Keppra	1125 (1133)
#15	levetiracetam	1702 (1726)
#14	"etiracetam" [Supplementary Concept]	1100 (1108)
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	170254 (171153)
#12	auras	133493 (134149)
#11	aura	137289 (137978)
#10	convulsion*	16697 (16741)
#9	convulsions	86870 (87306)
#8	convulsion	82539 (82966)
#7	seizure*	95191 (95733)
#6	seizures	80928 (81346)

Lp.	Zapytanie	Wynik przeszukania – 1.VIII (13.IX.) 2012r.
#5	seizure	95175 (95717)
#4	epilep*	112145 (112790)
#3	epilepsies	133553 (134209)
#2	epilepsy	133348 (134003)
#1	"Epilepsy"[Mesh]	119031 (119395)

Tabela 38. Wyszukiwanie w bazie Embase (Ovid)

Lp.	Zapytanie	Wynik przeszukania – 1.VIII (13.IX.) 2012r.
#17	<b>#12 AND #16</b>	<b>5999 (6222)</b>
#16	<b>#13 OR #14 OR #15</b>	<b>7068 (7306)</b>
#15	Keppra	7068 (7306)
#14	etiracetam	7068 (7306)
#13	levetiracetam	7068 (7306)
#12	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</b>	<b>220752 (225203)</b>
#11	auras	620 (655)
#10	aura	6866 (6992)
#9	convulsion*	194002 (198175)
#8	'convulsions'/exp	19465 (19635)
#7	'convulsion'/exp	19465 (19635)
#6	seizure*	202035 (206263)
#5	'seizures'/exp	72988 (75570)
#4	'seizure'/exp	72988 (75570)
#3	epilep*	203709 (208012)
#2	epilepsies	6577 (6754)
#1	'epilepsy'/exp	120606 (124103)

Tabela 39. Wyszukiwanie w The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik przeszukania – 1.VIII (13.IX.) 2012r.
#18	<b>#13 AND #17</b>	<b>214 (216)</b>
#17	<b>#14 OR #15 OR #16</b>	<b>276 (278)</b>



Lp.	Zapytanie	Wynik przeszukania – 1.VIII (13.IX.) 2012r.
#16	Keppra	20 (21)
#15	etiracetam	15 (15)
#14	levetiracetam	272 (274)
#13	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</b>	<b>6620 (6642)</b>
#12	auras	465 (467)
#11	aura	465 (467)
#10	convulsion*	592 (598)
#9	convulsions	588 (594)
#8	convulsion	588 (594)
#7	seizure*	3542 (3553)
#6	seizures	3541 (3552)
#5	seizure	3541 (3552)
#4	epilep*	4487 (4499)
#3	epilepsies	4171 (4182)
#2	epilepsy	4171 (4182)
#1	MeSH descriptor Epilepsy explode all trees	2002 (2008)

Tabela 40. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik przeszukania- 12.VIII (13.IX.) 2012r.
CRD ( <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> )	(epilepsy OR epilep* OR seizure OR seizure* OR convulsion OR convulsion* OR aura OR auras) AND (levetiracetam OR etiracetam OR Keppra)	22 (23)
INAHTA ( <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )#	levetiracetam epilepsy	2 (2) 10 (10)
CADTH ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )#	levetiracetam epilepsy	6 (6) 14 (14)
NETSCC, HTA - NIHR ( <i>Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i> )#	levetiracetam epilepsy	8 (8) 47 (47)
Rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i>	(epilepsy OR epilep* OR seizure OR seizure* OR convulsion OR convulsion* OR aura OR auras) AND (levetiracetam OR etiracetam OR Keppra)	118 (118)

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik przeszukania- 12.VIII (13.IX.) 2012r.
Rejestr badań RCT ISRCTN Register ( <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i> )#	levetiracetam	9 (9)
Rejestr badań klinicznych prowadzony przez GSK	Wyszukiwanie badań klinicznych dla lewetyracetamu	0 (0)
Epileptologia - <i>International Journal for Clinical and Experimental Research</i>	Przeszukanie po tytułach i abstraktach dostępnych w archiwum na stronie internetowej czasopisma (lata 2003-2012)	0 (0)

# - zastosowano strategię wyszukiwania o wyższej czułości ze względu na bardzo małą liczbę pozycji uzyskiwanych przy użyciu strategii wyszukiwania stosowanej w najważniejszych bazach informacji medycznej lub brak możliwości stosowania operatorów logicznych w niektórych bazach informacji medycznej

### 15.3. Zestawienie i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 odnaleziono łącznie 5 przeglądów systematycznych i raportów HTA (prace opisane w 7 publikacjach) dotyczących oceny efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu padaczki.

Do odnalezionych raportów HTA i przeglądów systematycznych nie włączono żadnego innego randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 4.2, niż te uwzględnione w niniejszej analizie.

Żadne z doniesień wtórnych nie uwzględnia wyników pracy KOMET, ponieważ badanie to zostało opublikowane pod koniec sierpnia 2012 roku. Najstarsze opracowania nie uwzględniają również wyników badania Brodie 2007. W przeglądzie French 2007 i Wilby 2005 wskazywano na brak dowodów naukowych potwierdzających efektywność lewetyracetamu w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki, natomiast w przeglądzie Lyseng-Williamson 2011 i Lo 2011 wnioski w odniesieniu do tej populacji opierano głównie na wynikach badania Brodie 2007.

W przeglądzie Longo 2009 stwierdzono, iż u 2% dzieci kobiet stosujących lewetyracetam w czasie ciąży wystąpiły poważne wady wrodzone, jednak w przypadku tych kobiet lewetyracetam stosowany był w politerapii.

W opisanych poniżej przeglądach systematycznych i raportach HTA wskazywano również na brak wystarczających dowodów naukowych na przewagę leków przeciwpadaczkowych nowszej generacji nad lekami starszej generacji.

Wnioski niniejszej analizy, inaczej niż to miało miejsce w przypadku odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych, opierają się na wynikach 2 dużych randomizowanych badań klinicznych,

w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo lewetyracetamu względem karbamazepiny w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

W ramach przeprowadzonej analizy nie uzyskano dostępu do pełnego tekstu jednego dodatkowego opracowania wtórnego oceniającego leki przeciwpadaczkowe, w tym lewetyracetam, w leczeniu napadów częściowych (Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. *Epilepsy (partial)*. *Clin Evid (Online)*. 2011 May 6;2011. pii: 1214). Pracę tą na podstawie abstraktu zakwalifikowano do przeglądów systematycznych.

**Tabela 41. Zestawienie odnalezionych w ramach analizy przeglądów systematycznych i raportów HTA**

Przeгляд	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
French 2004, French 2007 [96, 97, 98]	Przeszukane źródła: m.in. MEDLINE i Current Contents, The Cochrane Library Okres przeszukiwania: 1987 – IX2002 Kryteria włączenia: badania przeprowadzone na pacjentach z nowo zdiagnozowaną padaczką; RCT (bez względu na język publikacji), kohortowe, kliniczno-kontrolne, obserwacyjne lub serie przypadków, przeglądy systematyczne i metaanalizy, również artykuły dot. zastosowania LPP w chorobach innych niż padaczka lub opisujące mechanizm działania LPP.	Nowo zdiagnozowana padaczka u dzieci i dorosłych; napady częściowe lub uogólnione	Nowe LPP (GBP, LTG, TPM, TGB, OXC, LEV, ZNS)	Do przeglądu włączono 353 artykuły, z czego 91 dotyczyło GBP, 63 – LTG, 65 – TPM, 46 – TGB, 45 – OXC, 33 – ZNS, 11 – LEV. Wyniki dla LEV: obecnie brak wystarczających dowodów naukowych dotyczących efektywności LEV u osób z nowo zdiagnozowaną padaczką.
Wilby 2005 [99]	Przeszukane źródła m.in: CRD DARE i HTA, Controlled Clinical Trials, Health Evidence Bulletins Wales, HSTAT, ISTP, NCCHTA, NGC, NICE, SCI, SIGN, TRIP, CCTR, CDSR, EMBASE, MEDLINE, NRR, PREMEDLINE, PsycINFO Okres przeszukiwania: do IV2002 Kryteria włączenia: RCT, równoległe lub skrzyżowane oraz przeglądy systematyczne wg DARE, bez względu na język publikacji (ostatecznie włączono tylko publikacje anglojęzyczne); dorośli z nowo zdiagnozowaną lub oporną padaczką	Padaczka u dorosłych (różne typy napadów padaczkowych)	Leki nowej generacji (LTG, GBP, LEV, OXC, TGB, TPM i VGB)	212 doniesień naukowych spełniło kryteria włączenia do analizy (przeglądy systematyczne Cochrane, RCT i inne). Brak wystarczającej liczby dobrej jakości badań klinicznych potwierdzających korzyści ze stosowania nowych LPP nad starszymi LPP w monoterapii czy też terapii skojarzonej, jak również potwierdzających różnice między nimi.
Lo 2011 [100]	Przeszukane źródła m.in.: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINHAL, PAPERSFIRST, PROCEEDINGSFIRST, PROQUEST i conference proceedings Okres przeszukiwania: do IX2010 Kryteria włączenia: RCT, populacja: dorośli z padaczką	Leczenie I rzutu, terapia skojarzona lub profilaktyka napadów padaczkowych	LEV	Odnaleziono 10 RCT: 8 – terapia skojarzona w padaczce lekoopornej; 1 – monoterapia nowo zdiagnozowanej padaczki, 1 – profilaktyka napadów padaczkowych. Odnalezione badanie dotyczące LEV w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki to Brodie 2007. Wnioski autorów: Potrzebne są kolejne badania RCT, by potwierdzić efektywność LEV w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki.
Longo 2009 [101]	Przeszukane źródła: Pubmed, odniesienia bibliograficzne Okres przeszukiwania: do VI2009 Kryteria włączenia: badania przeprowadzona na ludziach, publikacje anglojęzyczne, oceniające LEV u kobiet w ciąży	Kobiety w ciąży chorujące na padaczkę	LEV	U 2% dzieci kobiet leczonych LEV wystąpiły poważne wady wrodzone, jednak u wszystkich tych kobiet stosowano politerapię LPP zawierającą LEV. Zaleca się stosowanie kwasu foliowego u kobiet w ciąży leczonych LPP i kontrolę poziomu koncentracji leku we krwi.

Przegląd	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
Lyseng-Williamson 2011 [102]	<p>Przeszukane źródła: m.in. MEDLINE EMBASE, in-house AdisBase, odniesienia bibliograficzne, rejestry badań, różne strony internetowe (np. producentów leków); kontakt z producentem</p> <p>Okres przeszukiwania: od 1990 do 01.II.2011 r.</p> <p>Kryteria włączenia: badania dot. LEV z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności oraz badania farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.</p>	Padaczka	LEV	<p>Skuteczność LEV o natychmiastowym uwalnianiu w kontrolowaniu napadów została udowodniona w wielu randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych u pacjentów z padaczką. LEV w monoterapii charakteryzuje się nie gorszą skutecznością co CBZ o kontrolowanym uwalnianiu u pacjentów z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi (Brodie 2007). Chociaż AE związane z leczeniem były często obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących LEV, ogólny odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno AE związane z leczeniem był zbliżony w grupie LEV i placebo, przy czym nasilenie większości AE było łagodne do umiarkowanego. LEV nie powoduje zaburzeń poznawczych lub polekowego przyrostu masy ciała, ale wpływa na wzrost ryzyka behawioralnych AE u niektórych pacjentów.</p>

## 15.4. Wytyczne postępowania i rekomendacje w ocenianym wskazaniu

Zestawienie odnalezionych wytycznych postępowania i rekomendacji w ocenianym wskazaniu przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [4].

W trakcie prac nad raportem HTA ukazała się dodatkowa rekomendacja RK AOTM dotycząca jednego z leków stosowanych w padaczce – Trobalt®. 16 lipca odbyło się posiedzenie Rady Przejrzystości, podczas którego zostało Przygotowane stanowisko w sprawie oceny leku Trobalt (retygabina) we wskazaniu: terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). RK AOTM uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Trobalt (retygabina) w tym wskazaniu z odpłatnością ryczałtową, z oddzielną grupą limitową dla tego leku. W uzasadnieniu stwierdzono, iż zasadne jest stosowanie leku Trobalt, gdyż u części chorych pozwala na całkowitą remisję choroby. [92]

## 15.5. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 42. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
1.	Abou-Khalil B.	Long-term seizure freedom with levetiracetam.	Journal of the Neurological Sciences 2001 VL: 187: Suppl 1 Abstracts of the XVII World Congress Neurology. 2001 June 17-22; London; UK; 2001.	Abstrakt konferencyjny; badanie nierandomizowane
2.	Ben-Menachem E, Falter U.	Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group.	Epilepsia. 2000 Oct;41(10):1276-83.	LEV vs PLC <i>add-on</i> , potem monoterapia LEV vs PLC u pacjentów z oporną na leczenie padaczką
3.	Bootsma HP, Aldenkamp AP, Diepman L et al.	The Effect of Antiepileptic Drugs on Cognition: Patient Perceived Cognitive Problems of Topiramate versus Levetiracetam in Clinical Practice.	Epilepsia. 2006;47 Suppl 2:24-7.	Badanie obserwacyjne LEV vs TPM (badanie nieukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa)
4.	Chung S, Ceja H, Gawłowicz J et al.	Levetiracetam extended release conversion to monotherapy for the treatment of patients with partial-onset seizures: A double-blind, randomised, multicentre, historical control study.	Epilepsy Research (2012) 101:1-2 (92-102).	RCT; LEV vs LEV w różnych dawkach u pacjentów wcześniej leczonych LPP

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
5.	Chung S, Ceja Moreno H, Gawłowicz J et al.	Levetiracetam extended-release conversion to monotherapy for the treatment of patients with partial-onset seizures: a double-blind, randomized, multicenter, historical control study [abstract no: 1.282].	Proceedings of the 64th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; 2010 December 3-7; San Antonio (TX) [accessed 14 February 2011] <a href="http://www.aesnet.org/go/publications/aes-abstracts">http://www.aesnet.org/go/publications/aes-abstracts</a>	Abstrakt konferencyjny; RCT; LEV vs LEV w różnych dawkach u pacjentów leczonych wcześniej LPP
6.	Chung S, Wang N, Hank N.	Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs.	Seizure. 2007 Jun;16(4):296-304.	Badanie obserwacyjne LEV vs inne nowe LPP (badanie nieukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa)
7.	Cumbo E.	Effects of levetiracetam, phenobarbital and lamotrigine on neuropsychological performance and mood in patients with Alzheimer's disease and epilepsy [abstract no: T199].	Epilepsia 2009 VL: 50 Suppl 4 PG: 101 Conference proceedings: 8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21-25 September 2008.	Abstrakt konferencyjny; RCT; LEV vs LTG vs PHB u pacjentów z padaczką i chorobą Alzheimera
8.	Cumbo E, Ligor LD.	Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease.	Epilepsy Behav. 2010 Apr;17(4):461-6.	RCT; LEV vs LTG vs PHB u pacjentów z padaczką i chorobą Alzheimera
9.	Daniele O, Didato G, Fierro B et al.	Early post-stroke seizures treated with levetiracetam.	Journal of the Neurological Sciences 2005 VL: 238 (Suppl 1) PG: S112.	Abstrakt konferencyjny; LEV vs gr. kontrolna (nie podano czy PLC czy aktywne leczenie); brak informacji czy RCT
10.	D'Souza W, Fuller K, Murphy M and Cook M.	Side effects and tolerability of IV levetiracetam vs IV phenytoin and follow-on oral regimens in a neurosurgical patient population: a prospective randomised study [abstract no: 1.273].	Proceedings of the 64th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; 2010 December 3-7; San Antonio (TX) [accessed 14 February 2011] <a href="http://www.aesnet.org/go/publications/aes-abstracts">http://www.aesnet.org/go/publications/aes-abstracts</a> .	Abstrakt konferencyjny, RCT; LEV i.v. vs PHT i.v.
11.	French J.	Levetiracetam: therapeutic starting dose leads to rapid clinical improvement.	Journal of the Neurological Sciences 2001 VL: 187 Suppl 1 PG: S288.	Abstrakt konferencyjny; LEV vs PLC w terapii skojarzonej
12.	Fuller KL, Wang YY, Cook MJ et al.	Tolerability, safety, and side effects of levetiracetam versus phenytoin in intravenous and total prophylactic regimen among craniotomy patients: A prospective randomized study.	Epilepsia. 2012 Jun 27.	RCT; LEV i.v. vs PHT i.v.
13.	Gambardella A, Labate A, Colosimo E et al.	Monotherapy for partial epilepsy: focus on levetiracetam.	Neuropsychiatr Dis Treat. 2008 Feb;4(1):A 33-8.	Praca poglądowa; opinia eksperta
14.	Givon L, Porter S, Padmanabhan B et al.	Levetiracetam, seizures, and suicidality.	Harv Rev Psychiatry. 2011 Jan-Feb;19(1):47-55.	Opis przypadku i opinie ekspertów
15.	Hakami T, O'Brien T, Petty S et al.	Levetiracetam vs. Older antiepileptic drugs: A randomized prospective bone health study.	Endocrine Reviews (2011) 32:3 Meeting Abstracts P2-145.	Abstrakt konferencyjny; KONQUEST; LEV u pacjentów wcześniej leczonych LPP

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
16.	Hakami T. O'Brien T.J. Petty S et al.	Effect of levetiracetam and older antiepileptic drugs on bone health and body composition: A comparative randomised trial.	Osteoporosis International (2011) 22 SUPPL. 4 (S628).	Abstrakt konferencyjny; KONQUEST; LEV u pacjentów wcześniej leczonych LPP
17.	Hakami T.M. Todaro M. Roten A et al.	KONQUEST: Keppra versus older AEDs and neuropsychiatric, neurocognitive and quality of life outcomes in treatment of epilepsy as substitution monotherapy.	Epilepsia (2011) 52 SUPPL. 6 (154).	Abstrakt konferencyjny; KONQUEST; LEV u pacjentów wcześniej leczonych LPP
18.	Hakami T.M. Todaro M. Roten A et al.	KONQUEST: Keppra versus older AEDS and neuropsychiatric, neurocognitive and quality of life outcomes in treatment of epilepsy as substitution monotherapy.	Journal of Clinical Neuroscience (2010) 17:12 (1615).	Abstrakt konferencyjny; KONQUEST; LEV u pacjentów wcześniej leczonych LPP
19.	Helmstaedter C, Witt JA.	Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial.	Epilepsy Behav. 2010 May;18(1-2):74-80.	LEV vs CBZ, badanie nierandomizowane, nieukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa
20.	Kerrigan S, Grant R.	Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours.	Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No.: CD008586. DOI: 10.1002/14651858.CD008586.pub2.	Przegląd The Cochrane Collaboration; LEV vs PHT
21.	Klein P, Herr D, Pearl PL et al.	Results of Phase 2 Safety and Feasibility Study of Treatment With Levetiracetam for Prevention of Posttraumatic Epilepsy.	Arch Neurol. 2012 Jul 9:1-6.	Badanie nierandomizowane; LEV vs obserwacja; w prewencji padaczki pourazowej
22.	Kraemer G. Trinka E. Werhahn K.J.	STEP ONE: Study on the treatment of elderly patients with older and newer anti-epileptic drugs. - Interim report on recruitment and drop-out rates.	Epilepsia (2009) 50 SUPPL. 11 (62).	Abstrakt konferencyjny; STEP ONE; RCT LEV vs LTG vs CBZ; raport wstępny, bez wyników w grupach
23.	Kramer G. Trinka E. Werhahn K.	STEP ONE: Study on the treatment of elderly patients with older and newer antiepileptic drugs. Interim report on recruitment and dropout rates.	Epilepsia (2009) 50 SUPPL. 10 (114).	Abstrakt konferencyjny; STEP ONE; RCT LEV vs LTG vs CBZ; raport wstępny, bez wyników w grupach
24.	Kramer G. Werhahn K.J. Trinka E.	Step one: Study on the treatment of elderly patients with older and newer anti-epileptic drugs, interim report on recruitment and drop-out rates.	Journal of the Neurological Sciences (2009) 285 SUPPL. 1 (S256).	Abstrakt konferencyjny; STEP ONE; RCT LEV vs LTG vs CBZ; raport wstępny, bez wyników w grupach
25.	Lim DA, Tarapore P, Chang E et al.	Comparison of levetiracetam monotherapy with continued phenytoin therapy after supratentorial craniotomies in patients with a history of tumor-related seizures: a phase II, pilot study.	Epilepsia 2007 VL: 48 Suppl 6 PG: 343 Proceedings of the 2007 Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Philadelphia, PA. November 30 - December 4, 2007. Abstract no 3.257.	Abstrakt konferencyjny; RCT; LEV vs PHT po kraniotomii
26.	Lim DA, Tarapore P, Chang E et al.	Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study.	Journal of neuro-oncology 2009 VL: 93 NO: 3 PG: 349-54.	RCT; LEV vs PHT po kraniotomii
27.	Lyseng-Williamson KA.	Spotlight on levetiracetam in epilepsy.	CNS Drugs. 2011 Oct 1;25(10):901-5.	Praca poglądowa



Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
28.	Marian T. Tess B. Annie R et al.	KONQUEST: Keppra versus Older AEDs and neuropsychiatric, neurocognitive and quality of life outcomes in treatment of epilepsy as substitution mono therapy. interim analysis of baseline to three month data.	Journal of Clinical Neuroscience (2009) 16:11 (1529-1530).	Abstrakt konferencyjny; KONQUEST; LEV u pacjentów wcześniej leczonych LPP
29.	Maschio M, Dinapoli L, Gomellini S et al.	Antiepileptics in brain metastases: safety, efficacy and impact on life expectancy.	J Neurooncol. 2010 May;98(1):109-16.	Badanie obserwacyjne LEV vs TPM vs OXC (badanie nieukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa)
30.	Mascia A, Sparano A, Esposito V et al.	Prevention of early seizures after brain surgery: a placebo-controlled comparison of levetiracetam with oxcarbazepine.	Epilepsia 2006 VL: 47 Suppl 4 PG: 344 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 4.156.	Abstrakt konferencyjny; LEV vs OXC vs PLC po operacji mózgu
31.	O'Brien TJ, Todaro M, Bright T et al.	KONQUEST: Keppra versus older AEDs and neuropsychiatric, neurocognitive and quality of life outcomes in treatment of epilepsy as substitution monotherapy (KONQUEST): an analysis of baseline to three month data [abstract no: 1.205].	Epilepsia 2009 VL: 50 Suppl 11 PG: 102 Proceedings of the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Boston, Massachusetts. December 4-8, 2009.	Abstrakt konferencyjny; KONQUEST; LEV u pacjentów wcześniej leczonych LPP
32.	Peltola J, Peltola M, Auvinen A, et al.	Retention rates of new antiepileptic drugs in localization-related epilepsy: a single-center study.	Acta Neurol Scand. 2009 Jan;119(1):55-60.	Badanie obserwacyjne LEV vs inne nowe LPP (badanie nieukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa)
33.	Ramsay T, Bainbridge J, Fredericks T et al.	Results of a randomized double-blind comparison of levetiracetam and carbamazepine in new onset seizures in a geriatric population.	Epilepsia 2007 VL: 48 Suppl 6 PG: 36-7 Proceedings of the 2007 Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Philadelphia, PA. November 30 - December 4, 2007. Abstract no 1.095.	Abstrakt konferencyjny; RCT LEV vs CBZ; brak wyników w grupach
34.	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.	Abstrakt konferencyjny; RCT; LEV vs LTG
35.	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.	Abstrakt konferencyjny; RCT; LEV vs LTG
36.	Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N et al.	The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy--an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study.	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2012 May 17. doi:10.1136/jnnp-2011-301999.	RCT; LEV vs LTG

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
37.	Rudakova I.G. Kotov A.S. Morozova O.S. et al.	An open-label comparison of antiepileptic drug monotherapy: Results of efficacy, tolerability and quality of life assessments.	European Journal of Neurology (2009) 16:S3 (477).	Abstrakt konferencyjny; badanie nierandomizowane
38.	Sasso E and 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.	Abstrakt konferencyjny; LEV vs LTG <i>add-on</i>
39.	Sasso E, Florindo I and Bortone E.	Efficacy and safety of levetiracetam in late onset epilepsy.	Epilepsia 2004 VL: 45 Suppl 3 PG: 145 Conference proceedings: 6th European Congress on Epileptology, Vienna, Austria. 30 May - 3 June, 2004. Abstract p358.	Abstrakt konferencyjny; LEV vs LTG <i>add-on</i>
40.	Sasso E, Florindo I and Bortone E.	Efficacy and safety of levetiracetam in elderly patients with epilepsy.	Epilepsia 2004 VL: 45 Suppl 7 PG: 266 Proceedings of the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, New Orleans, Louisiana. December 3-7, 2004. Abstract no 2.225.	Abstrakt konferencyjny; LEV vs LTG <i>add-on</i>
41.	Sethi NK, Torgovnick J, Arsura E	Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy.	Neurology. 2007 Aug 28;69(9):937; author reply 937-8.	List i odpowiedź autora dot. badania Brodie 2007
42.	Sills G. Leach J. Wilson E et al.	Titration influences initial efficacy of monotherapy in newly diagnosed epilepsy.	Epilepsia (2009) 50 SUPPL. 4 (70).	Abstrakt konferencyjny; LEV vs LTG vs TPM
43.	Sills G.J. Leach J.P. Wilson E.A et al.	Modern monotherapies in newly diagnosed epilepsy: Comparative retention and efficacy.	Epilepsia (2009) 50 SUPPL. 11 (492-493).	Abstrakt konferencyjny; LEV vs LTG vs TPM
44.	Specchio L, Goffredo R, Castriota O et al.	Event-related potentials (ERPS) in the evaluation of the effect of levetiracetam and carbamazepine on cognitive functions in adult newly diagnosed epileptic patients. Preliminary results of a randomized open trial [abstract no: T189].	Epilepsia 2009 VL: 50 Suppl 4 PG: 98 Conference proceedings: 8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21-25 September 2008.	Abstrakt konferencyjny; RCT LEV vs CBZ; raport wstępny; nieoceniane w niniejszej analizie punkty końcowe
45.	Steinbaugh LA, Lindsell CJ, Shutter LA, Szaflarski JP.	Initial EEG predicts outcomes in a trial of levetiracetam vs. fosphenytoin for seizure prevention.	Epilepsy Behav. 2012 Mar;23(3):280-4.	RCT; LEV vs PHT
46.	Szaflarski JP, Sangha KS Lindsell CJ et al.	Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis.	Neurocritical care 2010 VL: 12 NO: 2 PG: 165-72.	RCT; LEV i.v. vs PHT i.v.
47.	Todaro M. Bright T. Roten A et al.	Levetiracetam versus older AEDs as substitution monotherapy: Neuropsychiatric, neurocognitive and quality of life outcomes.	Internal Medicine Journal (2010) 40 SUPPL. 1 (146).	Abstrakt konferencyjny; KONQUEST; LEV u pacjentów wcześniej leczonych LPP

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
48.	van Rijckevorsel K. Boon P.A.J.M.	The 'number needed to treat' with Levetiracetam (LEV): Comparison with the other new antiepileptic drugs (AEDs).	Seizure (2002) 11:SUPPL. A (235-236).	List do redakcji
49.	van Tuijl JH, van Raak EP, de Krom MC et al.	Early treatment after stroke for the prevention of late epileptic seizures: a report on the problems performing a randomised placebo-controlled double-blind trial aimed at anti-epileptogenesis.	Seizure 2011 VL: 20 NO: 4 PG: 285-91.	RCT; LEV vs PLC u pacjentów po udarze
50.	Wang-Tilz Y, Stefan H, Pauli E et al.	Onset of action of levetiracetam: a randomised, double-blind, placebo-controlled study with therapeutic intensive seizure analysis (TISA).	Epilepsia 2005 VL: 46 Suppl 6 PG: 143 Conference Proceedings: 26th International Epilepsy Congress, Paris, France. August 28th - September 1st, 2005. Abstract no: p347.	Abstrakt konferencyjny; LEV vs PLC <i>add-on</i>
51.	Wang-Tilz Y, Stefan H, Pauli E et al.	Onset of action of levetiracetam: a randomised, double-blind, placebo-controlled study with therapeutic intensive seizure analysis.	Epilepsia 2005 VL: 46 Suppl 8 PG: 192 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 2.300.	Abstrakt konferencyjny; LEV vs PLC <i>add-on</i>
52.	Zafar SN, Khan AA, Ghauri AA, Shamim MS.	Phenytoin versus Levetiracetam for Seizure Prophylaxis after brain injury - a meta analysis.	BMC Neurol. 2012 May 29;12:30.	LEV vs PHT w profilaktyce napadów po urazie mózgu; opracowanie wtórne

## 15.6. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeszukano dwa ogólne rejestry badań klinicznych – rejestr ClinicalTrials.gov oraz ISRCTN Register. Dodatkowo przeszukano rejestr trwających i zakończonych badań klinicznych prowadzony przez firmę GSK, by wyeliminować ryzyko błędu publikacji, a co za tym idzie prawdopodobieństwo nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikające z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane.

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych w toku lub zakończonych, ale do tej pory nieopublikowanych oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo lewetyracetamu w ocenianym w niniejszej analizie wskazaniu ani w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov, ani w rejestrze badań klinicznych prowadzonym przez firmę GSK. Odnaleziono natomiast jedno trwające randomizowane badanie kliniczne dotyczące lewetyracetamu (SANAD-II) w rejestrze randomizowanych badań klinicznych ISRCTN Register. (Tabela 43)

Tabela 43. Wynik wyszukiwania badań klinicznych w rejestrze ISRCTN Register

ISRCTN	Status	Tytuł	N*	Interwencja	Data rozpoczęcia / planowane zakończenie badania
ISRCTN 30294119	Trwające	Trial comparing the effectiveness and cost effectiveness of levetiracetam and zonisamide versus standard treatments for epilepsy: a comparison of Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD-II)	1510	Ramię A: LTG vs LEV vs ZNS Ramię B: LEV vs VPA	01.VIII.2012 / 01.II.2018

\* - planowana liczba pacjentów, którzy zostaną włączeni do badania

## 15.7. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 44. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

## 15.8. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych

Tabela 45. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź (tak/nie)	Liczba punktów
Badanie:		
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?		
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty pacjentów z okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?		
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?		
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?		
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?		
		Suma punktów (max. 5 pkt):

Tabela 46. Formularz ekstrakcji charakterystyki randomizowanych badań klinicznych

Badanie (pierwszy autor i rok publikacji lub nazwa badania)			
Rodzaj badania: typ badania, porównanie (metodyka w jakiej badanie zostało zaprojektowane)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
1. <u>Kryteria włączenia:</u>		1. <u>Kryteria wykluczenia:</u>	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja			
Zaślepienie próby			
Ukrycie kodu alokacji			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)			
Analiza wyników			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem			
Miejsce badania			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)			
Charakterystyka populacji			
	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
Liczba pacjentów			

Badanie (pierwszy autor i rok publikacji lub nazwa badania)			
Wiek pacjentów			
Wiek pacjentów w chwili pierwszego napadu padaczkowego			
% mężczyzn			
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)			
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)			
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)			
Liczba napadów padaczkowych			
Charakterystyka procedur / schemat leczenia			
Interwencja			
Komparator			
Okres leczenia			
Okres obserwacji			
Dodatkowe informacje / uwagi			

Tabela 47. Formularz prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych (bez metaanalizy)

Badanie	Definicja punktu końcowego*	Okres interwencji	Grupa badana		Grupa kontrolna		RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
GRADE:									

\* - dla wybranych punktów końcowych

Tabela 48. Formularz prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych (z wynikami metaanalizy)

Badanie	Definicja punktu końcowego*	Okres interwencji	Grupa badana		Grupa kontrolna		RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
Wynik testu heterogeniczności:									
GRADE:									

\* - dla wybranych punktów końcowych

Tabela 49. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych (HR)

Badanie	Typ napadów	Okres interwencji	Typ analizy	Liczba pacjentów w grupie badanej	Liczba pacjentów w grupie kontrolnej	HR [95% CI]

Tabela 50. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych (pozostałe miary statystyczne)

Skala / parametr	Okres interwencji	Grupa badana		Grupa kontrolna		Wart. p	MD [95% CI]	GRADE
		N	Miara	N	Miara			