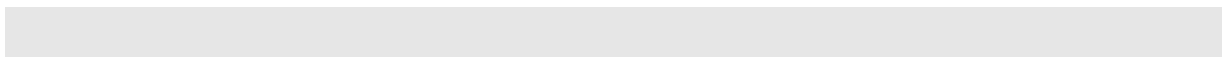


Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

Analiza problemu decyzyjnego.



kwiecień 2012





Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Adres korespondencyjny

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez GSK Services Sp. z o.o.

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]



Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	4
Streszczenie	7
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego.....	10
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	12
2.1. Opis problemu zdrowotnego.....	12
2.2. Klasyfikacja	14
2.3. Etiologia oraz czynniki ryzyka	18
2.4. Epidemiologia padaczki	23
2.5. Wyniki polskich badań dotyczących padaczki	27
2.6. Diagnostyka	33
2.7. Schorzenia towarzyszące padaczce oraz jakość życia chorych na padaczkę.....	35
2.8. Rokowanie	36
2.9. Leczenie.....	37
2.10. Wytyczne praktyki klinicznej (<i>practice guidelines</i>)	44
3. Analizowana populacja.....	61
4. Oceniana interwencja	62
5. Komparatory – interwencje alternatywne	67
5.1. Wybór komparatorów	67
5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów	80
6. Efekty zdrowotne.....	82
7. Analiza rekomendacji finansowych technologii medycznych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej.....	83
7.1. Oceniana technologia medyczna (Trobal [®] , retygabina) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	83
7.2. Analogiczne technologie medyczne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	83
7.3. Rekomendacje dla produktu leczniczego Trobalt [®] (retygabina) oraz jego komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii.....	86
8. Aspekty refundacyjno – kosztowe	96
8.1. Sugerowane ceny leków Trobalt [®]	96
8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki odpornej na leczenie.....	105
8.3. Rynek sprzedaży leków stosowanych w terapii padaczki odpornej na leczenie	149
8.4. Proponowany sposób refundacji produktu leczniczego Trobalt [®]	156
8.5. Możliwe instrumenty „podziału ryzyka” w przypadku refundacji produktu leczniczego Trobalt [®]	167
8.6. Wnioski odnośnie wyboru komparatorów z uwzględnieniem aspektów refundacyjno-kosztowych.	169
9. Podsumowanie	173
10. Bibliografia	177
11. Spis tabel, schematów, rysunków i wykresów.....	186
12. Aneks	189
12.1. Charakterystyka interwencji - produkt leczniczy Trobalt [®] (retygabina).....	189
12.2. Charakterystyki interwencji alternatywnych - komparatorów.....	191

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologii
AES	ang. <i>American Epilepsy Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Padaczki
ANAES	franc. <i>Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante</i> ; Francuska Krajowa Agencja ds. Akredytacji i Oceny Zdrowia
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> ; Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków.
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BFNC	ang. <i>Benign Familial Neonatal Convulsions</i> ; Łagodne rodzinne drgawki u noworodków
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBZ	Karbamazepina
CT	ang. <i>Computer Tomography</i> ; Tomografia komputerowa
DDD	ang. <i>Defined daily dose</i> ; Definiowana dzienna dawka
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Elektroencefalografia
EKG	Elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
ETX	Etosuksymid
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFN	franc. <i>Federation Francaise de Neurologie</i> ; Francuskie Stowarzyszenie Neurologiczne

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
GABA	ang. <i>Gamma-aminobutyric acid</i> ; Kwas gamma-aminomasłowy
GBP	Gabapentyna
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ILAE	ang. <i>International League Against Epilepsy</i> ; Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
LEV	Lewetiracetam
LFCE	franc. <i>Ligue Francaise Contre L'epilepsie</i> ; Francuska Liga Przeciw Padaczce
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
LTG	Lamotrygina
m.c.	Masa ciała
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MRP	ang. <i>Multidrug resistance-associated protein</i> ; Białka związane z opornością wielolekową
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PB	Fenobarbital
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PGB	Pregabalina

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
PHT	Fenytoina
PICO	ang. <i>Patient, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RSS	ang. <i>Risk-sharing schemes</i> ; Instrumenty podziału ryzyka
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyzespółowa Sieć Wytucznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SUDEP	ang. <i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> ; Nagły zgon z powodu padaczki
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramet
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
VGB	Wigabatryna
VNS	ang. <i>Vagus (or Vagal) Nerve Stimulation</i> ; Stymulacja nerwu błędnego
VPA	Kwas walproinowy

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) podawanego jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*; zgodnie ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego) 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).

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych we wskazaniu: padaczka lekooporna, stosowanego jako terapia wspomagająca w III rzucie leczenia u osób dorosłych, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek był nieskuteczny lub nietolerowany.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO przedstawia się następująco:

(P) populację docelową będą stanowili dorośli chorzy w wieku 18 lat i więcej z padaczką lekooporną o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany,

(I) ocenianą interwencją jest zastosowanie preparatu Trobalt® (retygabina) jako leku wspomagającego w ww. wskazaniu w III rzucie leczenia po podaniu co najmniej jednego leku refundowanego, stosowanego w padaczce lekoopornej, który był nieskuteczny lub nietolerowany,

(C) komparatory dla ocenianej technologii lekowej to: wigabatryna, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, tiagabina, okskarbazepina oraz lakozamid, stosowane jako leki wspomagające w ww. wskazaniu oraz kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak leczenia wspomagającego obecną terapię (aktywne placebo; najdoskonalszy komparator przy proponowanym sposobie refundacji),

(O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: redukcja częstości napadów padaczkowych, odpowiedź na leczenie (definiowana jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej), odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych, ryzyko nagłego zgonu z powodu padaczki (*sudden unexpected death in epilepsy*; SUDEP) oraz profil bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy Trobalt® (retygabina) należy do leków przeciwpadaczkowych tzw. nowej generacji, o innowacyjnym, odmiennym mechanizmie działania od dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych [140]. Retygabina wpływa na działanie kanałów potasowych, umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu, utrzymując je w otwartej konformacji. Uniemożliwia to dalsze przekazywanie impulsów elektrycznych, zapobiegając tym samym napadom padaczkowym [38]. Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione [39]. Ze względu na odmienny mechanizm działania, retygabina może być skuteczna w leczeniu padaczki lekoopornej na dotychczas stosowane leki przeciwpadaczkowe. Z obserwacji klinicznych wynika, że **każdy nowy lek, którego pacjent jeszcze nie stosował, o innowacyjnym mechanizmie działania i korzystnym profilu bezpieczeństwa stwarza szanse na uzyskanie poprawy u około 15-20% pacjentów z grupy lekoopornych [97].**

Retygabina jest zarejestrowana jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką [37], [38], [39]. Preparat został w 2010 roku dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych [25], a w marcu 2011 roku został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej [37], [38], [39], [78]. Mimo tej krótkiej obecności w terapii jednak **Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, opublikowane w 2011 roku,**

zalecają stosowanie retygabiny w II rzucie leczenia, w sytuacji gdy dotychczasowa terapia nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji [97].

Zgodnie z wytycznymi NICE i SIGN leki przeciwpadaczkowe nowej generacji, takie jak: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, tiagabina, topiramát oraz okskarbazepina, są wysoce rekomendowane do stosowania w leczeniu padaczki u tych pacjentów, u których dotychczasowo podawane, standardowe leki przeciwpadaczkowe okazują się nieskuteczne [31], [34], [95], [154]. Stosowanie gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny i lewetiracetamu w leczeniu padaczki lekoopornej jest uzasadnione również w świetle rekomendacji wydanych przez *American Academy of Neurology* oraz *American Epilepsy Society* [30]. Dodatkowo, w wytycznych NICE uwzględniono również stosowanie lakozamidu jako terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych [95], [154].

W Polsce w leczeniu padaczki lekoopornej stosowane są kombinacje praktycznie wszystkich leków tzw. starej generacji, takich jak: karbamazepina, kwas walproinowy i fenytoina oraz leków nowej generacji, takich jak: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, lakozamid.

Do chwili obecnej (stan na 3.03.2012 roku) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) lub Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali żadnych stanowisk czy rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych retygabiny (Trobal[®]) oraz gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, okskarbazepiny w leczeniu padaczki lekoopornej [47]. W przypadku wigabatryny, lewetiracetamu oraz tiagabiny na zlecenie Ministra Zdrowia przygotowywana jest rekomendacja w sprawie usunięcia przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania lub warunków ich realizacji [48]. Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje finansowanie ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat[®]) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu [141]. Ponadto, Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny

Technologii Medycznych nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych takich substancji aktywnych jak: pregabalina (Lyrica[®]) [50], zonisamid (Zonegran[®]) [51].

NICE wydała **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowania retygabiny, jako terapii wspomagającej w leczeniu dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, w sytuacji gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu różnych kombinacji: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane [53], [96]. Również **HAS** wydała **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowania retygabiny w leczeniu skojarzonym napadów padaczkowych częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i więcej; retygabina jest zalecana w II rzucie leczenia po niepowodzeniu co najmniej 2 monoterapii [60]. Ponadto, **SMC** wydało **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowania retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia; zastosowanie leku powinno być ograniczone do pacjentów z ciężką do wyleczenia padaczką lekooporną, którzy byli wcześniej leczeni lekami przeciwpadaczkowymi, jednak choroba nadal nie jest zadawalająco kontrolowana [55]. Niektóre światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych (PBAC, CADTH, SBU) nie wydały jeszcze rekomendacji w zakresie finansowania retygabiny ze środków publicznych (stan na 3.03.2012 roku).

Obliczenia uwzględniające proponowane przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. ceny zbytu netto analizowanych preparatów retygabiny sugerują, że z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne koszt stosowania jednostkowego retygabiny w warunkach polskich mieścić się będzie w zakresie od ██████ do ██████ PLN w zależności od obowiązujących w danym momencie regulacji prawnych (wysokości ustawowej marży hurtowej).

Analiza sposobów finansowania ze środków publicznych stosowania leków przeciwpadaczkowych wśród pacjentów z

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

padaczką lekooporną sugeruje, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji retygabiny, poszczególne warianty opakowań produktu leczniczego Trobalt® z wysokim prawdopodobieństwem będą:

wydawane [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] oraz

zaliczone do osobnej grupy limitowej.

Za realizacją proponowanego przez firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. sposobu finansowania ocenianej technologii lekowej przemawiają następujące aspekty:

- wysoki koszt stosowania nowatorskiej pod względem mechanizmu działania technologii lekowej i tym samym ochrona budżetu płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków wynikających z nadmiernego wykorzystania ocenianej interwencji,
- skuteczność kliniczna ocenianej interwencji określona na próbie pacjentów, u których większość leków stosowanych w padaczce lekoopornej nie była efektywna oraz
- unikatowy mechanizm działania retygabiny.

Analiza możliwych scenariuszy refundacji produktu leczniczego Trobalt® sugeruje, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) koszt dziennego stosowania retygabiny w warunkach polskich mieścić się będzie w zakresie od [REDACTED] PLN do [REDACTED] PLN w zależności od obowiązujących w danym momencie regulacji prawnych (wysokości ustawowej marży hurtowej za leki refundowane).

Z perspektywy pacjenta koszt ten wyniesie [REDACTED] PLN.

Ustalono, że najbardziej odpowiednie, biorąc pod uwagę czynniki refundacyjne-kosztowe, jest porównanie kosztów stosowania preparatów Trobalt® (retygabina) z brakiem interwencji wspomagającej dotychczasowe leczenie (kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo).

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do produktu leczniczego Trobalt® (retygabina), stosowanego jako lek wspomagający (tzw. terapia *add-on*; według Charakterystyki Produktu Leczniczego) 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).

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych we wskazaniu: padaczka lekooporna, stosowanego jako terapia wspomagająca w III rzucie leczenia, po podaniu co najmniej jednego leku refundowanego, stosowanego w padaczce lekoopornej, który okazał się nieskuteczny lub nietolerowany.

Analiza problemu decyzyjnego powinna określić zakres i kierunki analityczne odpowiadające analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania retygabiny, jako terapii wspomagającej we wskazaniu padaczka lekooporna, a także określenie sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt® (retygabina).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania preparatów stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej,
- przedstawienie zaleceń wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania retygabiny oraz interwencji alternatywnych, jako terapii wspomagającej w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną,

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) stosowanego w ww. wskazaniu.

2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego

2.1.1. Padaczka

Padaczka należy do grupy przewlekłych chorób układu nerwowego. Współcześnie padaczkę definiuje się jako występowanie przemijających, zsynchronizowanych salw nadmiernych, niekontrolowanych wyładowań w obrębie neuronów, prowadzących do klinicznie jawnych napadów. Muszą się one powtarzać spontanicznie, pojedynczego napadu nie można bowiem uznać za padaczkę [19]. Przyjmuje się, że wystąpienie dwóch napadów padaczkowych bez uchwytnej przyczyny w ciągu jednego roku do 2 lat oznacza padaczkę [70].

Powtarzające się napady padaczkowe są przyczyną wielu stanów zagrażających życiu lub wpływających na istotne ograniczenie jakości życia chorych, a do najpoważniejszych należy zaliczyć stan padaczkowy i nagłe zgony z powodu padaczki. Źle kontrolowana padaczka znacząco pogarsza jakość życia chorych, wpływając negatywnie na samopoczucie fizyczne, ryzyko urazów i dysfunkcje neuropsychiczne [1]. Nie bez znaczenia pozostają także nieobecności w pracy lub szkole z powodu napadów, utrudnione kontakty społeczne, a często także konieczność stosowania politerapii. Powyższe czynniki wpływają na pogorszenie jakości życia chorych z padaczką [70].

2.1.2. Padaczka lekooporna

Istnieje wiele definicji padaczki lekoopornej, w których uwzględnia się m.in. liczbę lub częstość napadów padaczkowych, liczbę stosowanych leków przeciwpadaczkowych, a także okres nieskutecznego leczenia. Niemniej jednak stan wiedzy na temat patogenezы choroby ulega ciągłym zmianom, wprowadzane są nowe leki i nowe możliwości leczenia neurochirurgicznego, stąd więc rozpoznanie padaczki lekoopornej u danego pacjenta może ulegać zmianom w następstwie zmieniających się możliwości terapeutycznych i choroba może przestać spełniać kryteria lekooporności [8].

W efekcie lekarze i badacze stosują bardzo różne kryteria, a w niektórych przypadkach nawet rezygnują z dokładnych kryteriów, co znacznie utrudnia porównywanie wyników badań klinicznych i tworzenie praktycznych wytycznych. W odpowiedzi na taką sytuację *International League Against Epilepsy* (ILAE) wyznaczyła w ramach *Commission of Therapeutic Strategies* grupę zadaniową, powierzając jej opracowanie propozycji definicji padaczki lekoopornej [73].

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

W badaniach klinicznych dotyczących leków przeciwpadaczkowych przyjmuje się, że padaczka jest lekooporna, jeśli w okresie ostatnich 6 miesięcy występuje co najmniej jeden napad toniczno-kloniczny na 2 miesiące lub 1 napad częściowy złożony na miesiąc. Według innych definicji, padaczka jest lekooporna, jeżeli w pierwszych pięciu latach od rozpoczęcia terapii występuje co najmniej jeden napad na 2 miesiące, a w okresie dłuższym przynajmniej 1 napad na rok. Jeszcze inne definicje pomijają aspekt częstości napadów uznając lekooporność padaczki wtedy, gdy napady utrzymują się mimo przeprowadzenia dwóch farmakoterapii w dawkach maksymalnie tolerowanych lub pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek w monoterapii lub politerapii [8].

Najbardziej ogólna pozostaje definicja padaczki lekoopornej podana przez amerykański Narodowy Instytut Zdrowia, zgodnie z którą oporność na leki oznacza, że napady nie są kontrolowane w sposób zadowalający za pomocą środków dostępnych lekarzowi pierwszego kontaktu lub neurologowi. W świetle powyższej definicji, z padaczką lekooporną ma się do czynienia także w przypadku chorych, u których przy stosowaniu leków przeciwpadaczkowych obserwuje się poprawę zwyczajowo wyrażoną, jako 50% redukcja napadów [8].

Zgodnie z definicją opracowaną przez *International League Against Epilepsy* (ILAE) w 2009 roku podstawą definicji padaczki lekoopornej powinny być dwa "hierarchiczne" poziomy [73]. *Poziom I* definiuje ogólny schemat oceny odpowiedzi na każdą interwencję terapeutyczną (farmakologiczną lub niefarmakologiczną), obejmujący najmniejszy niezbędny do tego celu zestaw danych na temat interwencji. Ocena odpowiedzi na leczenie obejmuje następujące szerokie kategorie: "bez napadów", "nieskuteczność leczenia" i "nieustalona skuteczność". *Poziom I* stanowi podstawę *poziomu II*, który określa zasadniczą definicję padaczki lekoopornej, uwzględniającą liczbę "informatywnych" prób leczenia przeciwpadaczkowego zakończonych "niepowodzeniem" (zgodnie z kryteriami *poziomu I*). W razie potrzeby zasadniczą definicję padaczki można w przyszłości dostosować w odniesieniu do określonych celów lub sytuacji klinicznych. Na podstawie tych założeń padaczka lekooporna to padaczka z utrzymującymi się napadami, których opanowanie za pomocą dalszych zmian leczenia farmakologicznego jest mało prawdopodobne. W przedstawionej definicji ILAE proponuje, aby określić ją jako "nieskuteczność dwóch właściwie wybranych, odpowiednio stosowanych i tolerowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub politerapii) w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów" [73]. Powyższa definicja padaczki lekoopornej opracowana jako uzgodnione stanowisko ekspertów, jest z założenia rozwiązaniem kompromisowym i niepełnym. Stanowi próbę ustalenia terminologii zrozumiałej przez wszystkich zainteresowanych.

2.2. Klasyfikacja

Klasyfikacja jest podstawą w ocenie wyników badań naukowych, klinicznych rozpoznań, leczenia oraz rokowania.

Wśród napadów padaczkowych wyróżniamy dwie duże grupy napadów, z których każda dzieli się na dalsze podgrupy. Do pierwszej grupy należy kilkadziesiąt rodzajów napadów, nazywanych napadami częściowymi, które charakteryzuje ogniskowy początek, co oznacza, że każdy z tych napadów rozpoczyna się w określonej grupie komórek nerwowych tworzących tzw. ognisko padaczkowe. Lokalizacja tego ogniska decyduje o postaci klinicznej napadu [70].

Wyróżnia się dwa rodzaje napadów częściowych: częściowe proste oraz częściowe złożone. Umowna różnica między nimi polega na ocenie stanu świadomości chorego w chwili napadu. W napadach częściowych prostych świadomość jest zachowana, a w częściowych złożonych – zaburzona. Stopień zaburzenia świadomości może być różny zależnie od rozległości wyładowań padaczkowych [70]. Do drugiej grupy należą napady pierwotnie uogólnione, co oznacza, że nagłe wyładowania padaczkowe komórek nerwowych występują jednocześnie w obu półkulach mózgu bez uchwytnego ogniskowego początku wyładowania w jednej z półkul mózgu. Ten rodzaj napadów również może występować w 2 postaciach: z od początku uogólnionymi drgawkami, niekiedy z przygryzieniem języka czy błony śluzowej policzka i (lub) mimowolnym oddaniem moczu (napadowi, który zwykle trwa 1-3 minuty, zawsze towarzyszy wyłączenie świadomości) oraz tylko z utratą świadomości na kilka czy kilkanaście sekund [70].

Próby klasyfikacji stanowią odbicie aktualnej wiedzy na temat padaczek, stąd wraz z jej rozwojem klasyfikacje ulegają pewnym zmianom. Wraz z rosnącą wiedzą medyczną i rozwojem technik diagnostycznych niektóre nazwy stają się przestarzałe i niedokładne. Najlepszym przykładem są nazwy *petit mal* („mały napad”) i *grand mal* („duży napad”) [7]. Określenia te przed zastosowaniem badania EEG oznaczały jakikolwiek napad z małymi czy słabymi objawami czynności ruchowej – mały napad, w przeciwieństwie do *grand mal*, w którym wyraz zaburzeń ruchowych był silny. Obecnie nazwy te zastąpiono innymi terminami opartymi na znajomości zapisów EEG i objawów klinicznych [7].

W 1981 roku zaproponowano Międzynarodową Klasyfikację Napadów Padaczkowych, natomiast w 1989 wprowadzono Międzynarodową Klasyfikację Padaczek i Zespołów Padaczkowych. Według tej klasyfikacji padaczki podzielono na 4 główne grupy: związane z umiejscowieniem i uogólnione, padaczki o nieustalonym początku i specjalne zespoły [7].

Każda grupa jest podzielona na padaczki o znanej przyczynie – objawowe, idiopatyczne (w których przyczyna jest nieznaną, z wyjątkiem etiologii genetycznej) lub kryptogenne. Należy pamiętać, że ten

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

sam typ napadu może występować w różnych zespołach padaczkowych, ale również różne typy napadów mogą należeć do tego samego zespołu padaczkowego.

Opublikowana w 1981 roku Propozycja Międzynarodowej Ligi Klasyfikacji Napadów Padaczkowych, zwana „kliniczno-elektroencefalograficzną”, jest oparta na typie klinicznym napadu oraz zapisie EEG w czasie napadu i między napadami [2], [7].

Tabela 1. Propozycja Rewizji Klinicznej i Elektroencefalograficznej klasyfikacji Napadów Padaczkowych z 1981 roku [2], [7].

Rodzaj napadów		EEG
I. Napady częściowe (rozpoczynające się ogniskowo)		
I. A. Napady częściowe proste	1. Z objawami ruchowymi: a) ogniskowe ruchowe, b) Jacksonowskie, c) zwrotne, d) postawne, e) fonacyjne (wokalizacja lub zatrzymanie mowy).	Czynność napadowa ogniskowa lub jednostronna.
	2. Z zaburzeniami swoiście czuciowymi lub somatyczno-czuciowymi: a) somatyczno-czuciowe, b) wzrokowe, c) słuchowe, d) węchowe, e) smakowe, f) zawroty.	
	3. Z objawami autonomicznymi dolegliwości epigastryczne, błądzenie, pocenie się, zaczerwienienie, „gęsia skórka”, rozszerzenie źrenic.	
	4. Z zaburzeniami psychicznymi (zaburzenia wyższych czynności mózgu); te objawy rzadko występują bez zaburzeń świadomości i są częściej klasyfikowane, jako napady częściowe złożone: a) z zaburzeniami rozumienia mowy, b) z zaburzeniami dysmetycznymi, c) z objawami zaburzeń poznawczych (stan marzeniowy),	

2.2. Klasyfikacja.

	d) z objawami afektywnymi (strach, złość), e) złudzenia (makropsje), f) omamy.	
I. B. Napady częściowe złożone	1. Początek częściowy prosty, po czym dołącza się zaburzenie świadomości: a) z cechami napadów częściowych (jak A 1–4) i dołączającymi się zaburzeniami świadomości, b) z automatyzmami.	Czynność napadowa ogniskowa lub obustronna.
	2. Z zaburzeniami świadomości od początku: a) tylko z zaburzeniami świadomości, b) z automatyzmami.	
I. C. Napady częściowe rozwijające się w uogólnione	1. Napady częściowe proste przechodzące w uogólnione. 2. Napady częściowe złożone przechodzące w uogólnione. 3. Napady częściowe proste przechodzące w złożone, a następnie w uogólnione.	Czynność napadowa uogólniona, poprzedzona wyładowaniami ogniskowymi lub obustronnymi.
II. Napady uogólnione (drgawkowe lub niedrgawkowe)		
II. A.1. Napady nieświadomości typowe	a) tylko z zaburzeniami świadomości, b) z łagodną składową kloniczną, c) ze składową atoniczną, d) ze składową toniczną, e) z automatyzmami, f) ze składową autonomiczną. Objawy (b–f) mogą być izolowane lub występować w zespołach.	Uogólnione wyładowania symetryczne, synchroniczne zespołów iglica-fala wolna 3 Hz.
II.A.2. Napady nieświadomości nietypowe	a) zmiany w napięciu mięśni są bardziej wyraźne niż w grupie napadów nieświadomości typowych, b) początek i/lub koniec napadu nie jest nagły.	Uogólnione wyładowania synchroniczne wariantów zespołów iglica-fala 1,5-2,0 Hz.
II.B. Napady miokloniczne, zrywania miokloniczne (pojedyncze lub mnogie)		Uogólnione wyładowania zespołu wieloiglica-fala 4-6 Hz.
II.C. Napady kloniczne		Uogólnione wyładowania zespołów wieloiglica-fala.
II.D. Napady toniczne		Uogólnione wyładowania wieloiglic.
II.E. Napady toniczno-kloniczne		Uogólnione wyładowania niskonapięciowych iglic

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

	lub zespołów wolna iglica-fala.
II.F. Napady astatyczne	Wyładowania wieloiglic o narastającej amplitudzie, a następnie rytmiczne wyładowania zespołów wieloiglica-fala.
III. Napady niesklasyfikowane	

W 2009 roku *International League Against Epilepsy* (ILAE) przeprowadziła rewizję terminologii oraz klasyfikacji padaczki. Autorzy zaproponowali zmodyfikowaną, uproszczoną klasyfikację napadów padaczkowych, uznając równocześnie, że nie ma obecnie wystarczających podstaw, aby zaproponować nowy sposób organizacji klasyfikacji padaczek. W pracach nad uaktualnieniem klasyfikacji kierowano się nadrzędną zasadą zachowania jednoznaczności i prostoty, czego wyrazem było dążenie do stosowania definicji pojedynczych cech i unikanie łączenia różnych pojęć lub zjawisk.

Uaktualniona klasyfikacja napadów padaczkowych opracowana przez *International League Against Epilepsy* (ILAE) w 2009 roku przedstawia się następująco:

1. Napady uogólnione:
 - napady toniczno-kloniczne (w różnych zestawieniach składników tonicznego i klonicznego),
 - napady nieświadomości (typowe; nietypowe; ze szczególnymi cechami: miokloniczne napady nieświadomości, mioklonie powiek),
 - napady miokloniczne (miokloniczne, miokloniczne atoniczne, miokloniczne toniczne),
 - napady kloniczne,
 - napady toniczne,
 - napady atoniczne.
2. Napady ogniskowe.
3. Napady o nieznanym pochodzeniu:
 - napady zgięciowe [14].

2.2. Klasyfikacja.

2.3. Etiologia oraz czynniki ryzyka.

Napady, których nie można jednoznacznie przyporządkować do jednej z powyższych kategorii, należy traktować jako niesklasyfikowane do czasu, gdy dodatkowe dane umożliwią ich precyzyjne rozpoznanie. Pojęcie "niesklasyfikowane" nie stanowi jednak odrębnej kategorii klasyfikacyjnej.

Ponadto, wprowadzono następujące zmiany w klasyfikacji napadów padaczkowych:

- usunięto kategorię napadów (drgawek) okresu noworodkowego, jako osobne rozpoznanie; napady padaczkowe u noworodków należy obecnie klasyfikować według nowego schematu wspólnego dla wszystkich grup wiekowych,
- zmieniono i uproszczono klasyfikację napadów nieświadomości; wprowadzono nowe kategorie "mioklonicznych napadów nieświadomości" oraz "mioklonii powiek",
- włączono do klasyfikacji "napady zgięciowe", stosując w języku angielskim nowe określenie *epileptic spasms* zamiast używanego wcześniej *infantile spasms* (ponieważ napady te mogą się ujawnić również po okresie niemowlęcym); ze względu na wątpliwości dotyczące charakteru napadów zgięciowych zaliczono je do napadów o nieznanym początku oczekując, że przyszłe dane naukowe pozwolą znaleźć dla nich właściwe miejsce w klasyfikacji,
- miokloniczne napady astatyczne określono obecnie jako "miokloniczne napady atoniczne" [14].

2.3. Etiologia oraz czynniki ryzyka

2.3.1. Etiologia

Pomimo intensywnych badań etiologia padaczki nie jest w pełni poznana. Wiadomo jednak, że napady padaczkowe mogą wynikać z wielu różnych przyczyn. Zalicza się do nich:

- urazy okołoporodowe takie jak: niedotlenienie, krwawienia około- i dokomorowe,
- infekcje ośrodkowego układu nerwowego, np. zapalenia opon mózgowych o różnej etiologii,
- czynniki genetyczne, np. mutacje dotyczące kanałów jonowych np. sodowych,
- urazy głowy,
- guzy mózgu zarówno pierwotne, jak i przerzutowe,
- choroby naczyniowe mózgu, jak udary mózgu, które w największym stopniu przyczyniają się do rozwoju schorzenia [5].

W chwili obecnej uważa się, że przyczynami występowania napadów drgawkowych są zaburzenia równowagi między szeroko rozumianymi układami pobudzającymi, a hamującymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Wiadomo także, że istotną rolę odgrywają procesy przebudowy neuronalnej, będące wypadkową procesów neuroplastycznych oraz skutków uszkodzeń neuronów, których przyczyną są napady drgawkowe [5]. Wiele danych płynących zarówno z badań przedklinicznych, jak i klinicznych wskazuje, że w utrzymanie homeostazy układów neuronalnych zaangażowane są układy takie jak: glutaminianergiczny, GABA-ergiczny, jak również monoaminy, neuropeptydy i neurotrofiny [5].

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Do najczęstszej etiologii padaczki u dorosłych, w zależności od wieku, można zaliczyć:

- młodzież do 20 roku życia – padaczki uwarunkowane genetycznie, udary mózgu [2],
- dorośli do 60 roku życia – urazy, guzy mózgu (zwłaszcza wolno rosnące), malformacje naczyniowe [2],
- dorośli po 60 roku życia – choroby naczyniowe mózgu (około 33-42% [20]) – zwłaszcza udar mózgu oraz choroby zwyrodnieniowe (10-17% [20]), w tym: guzy mózgu (10-15% [20]), urazy głowy (5% [20]) [2].

Ponadto u osób starszych częściej niż w innych grupach wiekowych występują napady spowodowane głównie zaburzeniami metabolicznymi i toksycznymi [20].

W rewizji terminologii i podstaw teoretycznych klasyfikacji napadów padaczkowych i padaczek opracowanych przez *International League Against Epilepsy* (ILAE) w 2009 roku krytyce poddano stosowane dotychczas określenia "idiopatyczna", "objawowa" i "kryptogenna" [14]. Wskazano, że pojęcia te były stosowane w różnych znaczeniach, co było przyczyną licznych nieporozumień. Zamiast wymienionych wyżej określeń używanych w dotychczasowej wersji klasyfikacji padaczek zalecono stosowanie trzech nowych definicji:

- padaczka uwarunkowana genetycznie – padaczka, która zgodnie z dostępną obecnie wiedzą jest bezpośrednim wynikiem znanego lub przypuszczalnego defektu genetycznego (lub wielu defektów), przejawiającego się klinicznie głównie pod postacią napadów padaczkowych; etiologię genetyczną mogą potwierdzać wyniki swoistych molekularnych badań genetycznych (które mogą się stać podstawą rutynowych testów diagnostycznych, jak w zespole Dravet) lub prawidłowo zaplanowanych badań rodzinnych przypadków padaczki; ustalenie defektu genetycznego, jako podstawowego czynnika etiologicznego nie wyklucza modyfikującego wpływu czynników środowiskowych na ekspresję choroby,
- padaczka uwarunkowana strukturalnie lub metabolicznie – wiąże się z określonym strukturalnym lub metabolicznym stanem klinicznym lub chorobą, które istotnie zwiększają ryzyko napadów padaczkowych, co potwierdzono w prawidłowo zaplanowanych badaniach klinicznych; uszkodzenia strukturalne obejmują również zmiany nabyte, będące np. następstwem udaru, urazu lub zakażenia; przyczyną mogą być również choroby uwarunkowane genetycznie, które zgodnie z obecną wiedzą pośrednio prowadzą do rozwoju padaczki, jak np. stwardnienie guzowate lub malformacje rozwojowe kory mózgowej o podłożu genetycznym,
- padaczka o nieznannej przyczynie - może być następstwem nieznanego defektu genetycznego lub innego nieokreślonego dotychczas stanu patologicznego [14].

2.3.2. Czynniki ryzyka padaczki lekoopornej

Szansę na remisję napadów padaczkowych kształtuje wiele czynników klinicznych, przede wszystkim rodzaj napadów lub zespół padaczkowy, nieprawidłowy status neurologiczny, w tym opóźnienie rozwoju, nieprawidłowy zapis EEG, etiologia, wysoka częstość napadów poprzedzających rozpoczęcie leczenia oraz reakcja na inicjujące terapie [1].

Rozwój padaczki lekoopornej może być związany z postępującym pogorszeniem funkcji poznawczych, depresją, gorszymi wynikami w nauce i większym ryzykiem zgonu. Częste i długotrwałe napady są przyczyną uszkodzenia neuronów związanego z nadmiernym uwalnianiem soli kwasu glutaminowego oraz niedotlenieniem [4].

Tabela 2. Czynniki związane z występowaniem padaczki lekoopornej [8].

Rodzaj czynników	
Czynniki kliniczne	<ul style="list-style-type: none">• duża liczba stosowanych dotychczas leków przeciwpadaczkowych,• duża liczba napadów od początku choroby do rozpoczęcia leczenia,• wystąpienie stanu padaczkowego w wywiadzie,• wystąpienie napadów w wieku poniżej pierwszego roku życia,• rodzaj napadów i zespołu padaczkowego,• obciążony padaczką wywiad rodzinny,• objawowy charakter napadów.
Czynniki morfologiczne	<ul style="list-style-type: none">• dysplazje korowe,• stwardnienie hipokampa,• inne zmiany organiczne.
Czynniki genetyczne	<ul style="list-style-type: none">• dysfunkcja GABA/glutaminianowych receptorów,• kanałopatie: sodowe, potasowe, wapniowe, chlorkowe,• zaburzenia transporterów LPP przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy,• zaburzenia neurotransmisji w OUN,• czynniki autoimmunologiczne.

Od dawna obserwowano większą częstość oporności na leczenie w padaczkach skroniowych niż pozaskroniowych. Na podstawie badań MRI stwierdzono, że głównym czynnikiem ryzyka lekooporności jest raczej rodzaj lezji - stwardnienie hipokampa niż skroniowa lokalizacja uszkodzenia. Oporność na leczenie obserwowano u 89% pacjentów ze stwardnieniem, u 76% z malformacjami kory płata skroniowego, aż u 97% przy współistnieniu obu lezji, a tylko u 65% chorych z innymi uszkodzeniami [1].

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

W badaniach zależności poszczególnych etiologicznych czynników uszkodzenia morfologicznego i oporności na leczenie padaczki potwierdzono jej najczęstsze współwystępowanie ze stwardnieniem hipokampa (58%), malformacjami ukształtowania kory (46%), guzami (37%), udarem (33%) i wadami tętniczo-żylnymi (32%) [1].

Podłoże biologiczne oporności na leczenie padaczki nie jest w pełni poznane. U większości chorych jest ona pierwotna - istnieje przed włączeniem jakiegokolwiek terapii. Część pacjentów z początkowo dobrą odpowiedzią na leczenie, przechodzi w fazę stałej oporności wskutek naturalnej progresji choroby, co dotyczy blisko połowy osób z padaczkami częściowymi w ciągu 5 lat trwania choroby. Istnieje też grupa stale leczonych pacjentów, u których występują wahania reaktywności, z okresami remisji i nawrotów aktywnej formy choroby [21]. Wyniki badań wskazują, że **prawdopodobieństwo rozwinięcia się padaczki lekoopornej jest większe u pacjentów z częstszymi napadami przed rozpoczęciem terapii oraz u chorych, którzy nie zareagowali w zadawalający sposób na pierwsze leczenie przeciwpadaczkowe** [124].

Dwie wiodące hipotezy oporności uwzględniają zmiany zachodzące w miejscach docelowych działania leków przeciwpadaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym oraz nadmierną aktywność mechanizmów odpowiedzialnych za usuwanie ksenobiotyków z wrażliwych tkanek. Pierwsza z nich odnosi się do specyficznych mechanizmów działania leków przeciwpadaczkowych, czyli do zmian aktywności leku w warunkach zaburzenia struktury molekularnej i funkcjonowania zależnych od napięcia kanałów jonowych i/lub receptorów, które uczestniczą w regulacji pobudliwości neuronów lub też enzymów metabolicznych lub należących do systemów transportowania neuroprzekaźników, co może nastąpić w toku choroby [21]. Przypuszczalnie u pacjentów z padaczką lekooporną dochodzi do zmian aktywności w obrębie podjednostek receptora GABA-A, podobnie jak w neuronach hipokampa w eksperymentalnej epileptogenezie u zwierząt. Fakt, że oporność na leki przeciwpadaczkowe u człowieka jest zazwyczaj wielolekowa, niezależnie od mechanizmów ich działania, sugeruje udział w tym zjawisku procesów mniej specyficznych [1].

Do chwili obecnej jednak nie wiadomo, skąd wynikają różnice w skuteczności leczenia pacjentów z padaczką tego samego rodzaju o podobnej etiologii. Grupa pacjentów z padaczką lekooporną jest heterogenna, często oporność na jeden lek wiąże się z opornością na różne leki o zupełnie innym mechanizmie działania, lekooporność może pojawić się w trakcie leczenia. Wskazuje to na fakt, że mechanizm wystąpienia lekooporności jest niespecyficzny i tym samym może zaburzać odpowiedź na wiele leków przeciwpadaczkowych [4].

Dodatkowo, coraz częściej wskazuje się na rolę czynników genetycznych w powstawaniu lekooporności. Wśród możliwych przyczyn autorzy zwracają uwagę na enzymy metabolizujące leki oraz białka transportujące leki. Podkreśla się polimorfizm genów enzymów mikrosomalnych biorących udział w metabolizmie leków, rolę polimorfizmu genów kodujących białka transportujące leki, jak również rolę mutacji kompleksów receptorowo-jonowych będących molekularnym punktem uchwytu leków przeciwpadaczkowych. Dalszy rozwój badań genetycznych daje nadzieje na coraz lepsze zrozumienie przyczyn powstania padaczki lekoopornej oraz bardziej skuteczne jej leczenie [4].

Ewentualna rola polimorfizmu enzymów mikrosomalnych w powstawaniu lekooporności nie została jednoznacznie ustalona. Nieskuteczne leczenie u części chorych na padaczkę może być spowodowane zwiększonym metabolizmem leków. Z drugiej jednak strony spowolnienie metabolizmu może skutkować szybszym wystąpieniem działań niepożądanych ograniczających dalsze stosowanie leku [4].

Coraz większą możliwą rolę w powstawaniu i rozwoju padaczki lekoopornej przypisuje się białkom transportowym tzw. *multidrug-transporter proteins*, do których zaliczamy między innymi glikoproteinę P oraz białko MRP (*multidrug resistance-associated protein*). Powodują one hamowanie napływu do komórek cząsteczek lipofilnych, jakimi są np. leki. Zwiększoną ekspresję białek transportowych oraz ich genów wykazano w komórkach śródbłonna naczyń płata skroniowego pobranego w trakcie operacji od pacjentów z padaczką [4].

Glikoproteina-P (P-gp) należy do grupy tak zwanych białek oporności wielolekowej. Obecna w śródbłonku włośniczek glikoproteina-P ogranicza przechodzenie wielu substancji, w tym leków przeciwpadaczkowych do mózgu [1]. W eksperymentach wykazano, że większość klasycznych leków przeciwpadaczkowych takich jak: fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, walproinian i leków nowej generacji tj. lamotrygina, topiramát, okskarbazepina, gabapentyna, z wyjątkiem lewetiracetamu, posiadała powinowactwo do P-gp lub do innych białek transportowych występujących w barierze krew-mózg [33]. Zwiększona aktywność białek transportowych w barierze krew-mózg jest obecnie uważana za najważniejszy mechanizm odpowiedzialny za obniżenie stężeń leków przeciwpadaczkowych w obszarze epileptogennym [1].

Mutacje wywołują określone zespoły padaczkowe oraz, jak się również wydaje, mogą być odpowiedzialne za oporność na leki przeciwpadaczkowe. Mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych na poziomie molekularnym polega bowiem na modulowaniu pobudliwości neuronów m.in. poprzez wpływ na kanały jonowe [4].

Nie w każdym przypadku brak kontroli napadów u pacjentów wynika z rzeczywistej lekooporności padaczki. Niekiedy powodem lekooporności jest leczenie stanów rzekomopadaczkowych. Rozpoznanie takich napadów bywa szczególnie trudne u pacjentów, u których współistnieją napady prawdziwe.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Chorzy ci wymagają często wielokrotnych badań wideo-EEG w celu udokumentowania współistnienia obu typów napadów [8].

Pozorna lekooporność może także wynikać z innych przyczyn. Część przypadków padaczki lekoopornej wynika z nieprawidłowej diagnozy i niewystarczającego leczenia [1], [4], a także istnienia chorób współistniejących zmieniających metabolizm leków [8]. Na przykład lek może być zastosowany w zbyt małej dawce (subterapeutycznej) lub być nieprawidłowo podawany, może wchodzić w interakcje z innymi lekami zmniejszającymi jego stężenie [1], [4]. Podobnie, niepowodzenia leczenia wskutek zbyt wysokiej dawki początkowej, zbyt szybkiego miareczkowania oraz za wysokiego dawkowania podtrzymującego, co skutkuje nietolerancją, bywają błędnie uznawane za oporność na leczenie [1].

Wystąpienie napadu padaczkowego może się wiązać również z nadużywaniem przez pacjenta alkoholu. Jak wykazano w wieloośrodkowym, obserwacyjnym badaniu klinicznym oceniającym wpływ alkoholu na ryzyko wystąpienia pierwszego uogólnionego napadu toniczno-klonicznego, pacjenci którzy nadużywali alkoholu byli bardziej narażeni na wystąpienie napadów padaczkowych niż pacjenci niepijący alkoholu (OR=6,8 [95% CI: 3,6; 13,0] – w przypadku mężczyzn; OR=6,8 [95% CI: 1,6; 32,6] – w przypadku kobiet) [89].

2.4. Epidemiologia padaczki

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym i stanowi istotny problem społeczny z powodu, między innymi, szerokiego rozpowszechnienia. Na całym świecie na padaczkę choruje około 50 milionów osób [5], [24], [26]. W Europie schorzenie to dotyczy 6 milionów osób [26], [71], natomiast w Polsce padaczka dotyczy około 300-400 tysięcy osób (w przybliżeniu 1% populacji) [5], [15], [19], [97]. Przyjmując 1% wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności [26], [124], [125], liczba chorych, którzy mogą być traktowani, jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100 000 – 120 000 [10], [97].

We Francji rozpowszechnienie padaczki ocenia się na 5-7 osób na 1 000, czyli 300 000 – 400 000, około 20% przypadków jest lekoopornych, czyli 60 000 – 80 000, z tego 60% to napady częściowe, czyli około 36 000 - 55 000 chorych cierpi na lekooporne napady częściowe [60], [98].

Średnie rozpowszechnienie padaczki (na 1 000 osób) w Europie bez względu na wiek pacjentów wynosi 5,2 (95% CI: 3,3; 7,8), dla pacjentów dorosłych 5,5 (95% CI: 5,3; 6,3), a w przypadku dzieci 4,1 (95% CI: 3,5; 5,1) [88]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rozpowszechnienia padaczki w Europie w zależności od kraju i płci osób cierpiących na padaczkę.

Tabela 3. Rozpowszechnienie padaczki w Europie (na 1 000 osób) w zależności od kraju i płci na podstawie badań [88].

Kraj/ Źródło	Liczba badanych przypadków	Wiek pacjentów	Rozpowszechnienie (95% CI)		
			Obie płci	Mężczyźni	Kobiety
Polska <i>Zielinski, 1974</i>	33	Różny	7,8 (-)	-	-
Włochy <i>Granieri et al., 1983</i>	278	Różny	6,2 (5,4; 6,9)	7,1	5,2
Włochy <i>Maremmani et al., 1991</i>	51	Różny	5,1 (3,7; 6,5)	5,6	4,6
Włochy <i>Beghi et al., 1991</i>	199	Różny	3,9 (-)	-	-
Włochy <i>Giuliani et al., 1992</i>	235	Różny	5,2 (-)	5,5	4,9
Włochy <i>Rocca et al., 2001</i>	81	Różny	3,3 (-)	3,5	3,2
Dania <i>Joensen, 1986</i>	333	Różny	7,6 (-)	-	-
Islandia <i>Olafsson and Hauser, 1999</i>	428	Różny	4,8 (-)	5,2	4,3
Finlandia <i>Keränen et al., 1989</i>	1 233	Dorośli	6,3 (6,1; 6,5)	7,4	5,2
Szwecja <i>Forsgren, 1992</i>	713	Dorośli	5,5 (5,1; 5,9)	5,8	5,3
Estonia <i>Õun et al., 2003</i>	396	Dorośli	5,3 (4,8; 5,8)	6,9	4,0
Holandia <i>de la Court et al., 1996</i>	43	Dorośli 55-94 lata	7,7 (-)	-	-
Hiszpania <i>Luengo et al., 2001</i>	405	Dzieci >10 lat i dorośli	4,1 (3,8; 4,4)	-	-
Szwecja <i>Brorson, 1970</i>	195	Dzieci 0-19 lat	3,5 (-)	-	-
Szwecja <i>Sidenvall et al., 1996</i>	155	Dzieci 0-16 lat	4,2 (-)	4,0	4,5

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Kraj/ Źródło	Liczba badanych przypadków	Wiek pacjentów	Rozpowszechnienie (95% CI)		
			Obie płci	Mężczyźni	Kobiety
Norwegia <i>Waaler et al., 2000</i>	198	Dzieci 6-12 lat	5,1 (4,4; 5,8)	6,0	4,2
Finlandia <i>Sillanpää, 1973</i>	348	Dzieci 0-15 lat	3,2 (-)	6,0	4,2
Finlandia <i>Eriksson and Koivikko, 1997</i>	329	Dzieci 0-15 lat	3,9 (-)	4,1	3,8
Litwa <i>Endziniene et al., 1997</i>	378	Dzieci 0-15 lat	4,3 (3,8; 4,7)	4,7	3,8
Estonia <i>Beilmann et al., 1999</i>	560	Dzieci 0-19 lat	3,6 (3,4; 3,9)	3,8	3,2
Włochy <i>Cavazzuti, 1980</i>	178	Dzieci 5-14 lat	4,5	-	-
Hiszpania <i>Sangrador and Luaces, 1991</i>	62	Dzieci 6-14 lat	3,7	-	-
Anglia <i>Tidman et al., 2003</i>	68	Dzieci 6-14 lat	4,3	-	-

W tabeli poniżej przedstawiono również wyniki w zakresie rozpowszechnienia padaczki na terenie Rosji w populacji ≥ 14 roku życia, opracowane na podstawie pierwszej angielskiej analizy epidemiologii padaczki w tym rejonie [92].

Tabela 4. Rozpowszechnienie padaczki w Rosji (na 1 000 osób) w zależności od płci oraz regionu (część wschodnia i zachodnia) [92].

Region	Rozpowszechnienie (95% CI)		
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
Rosja – ogółem	3,40 (3,26; 3,55)	4,50 (4,25; 4,76)	2,52 (2,35; 2,69)
Rosja – część wschodnia	2,82 (2,64; 3,01)	3,91 (3,58; 4,26)	1,94 (1,75; 2,16)
Rosja – część zachodnia	4,12 (3,88; 4,36)	5,27 (4,87; 5,70)	3,21 (2,93; 3,51)

Na podstawie danych opublikowanych w 2012 roku częstość występowania padaczki wśród beneficjentów amerykańskiego Medicare będących w wieku 65 lat i więcej wynosiła średnio 282 661 zidentyfikowanych przypadków w latach 2001-2005 oraz średnio 62 182 nowych przypadków w latach 2003-2005. Średni roczny wskaźnik częstości występowania oraz zapadalności na padaczkę wyniósł w analizowanej populacji odpowiednio: 10,8/1 000 oraz 2,4 / 1 000 osób. Ogółem w porównaniu z beneficjentami rasy białej (częstość występowania: 10,2/ 1 000 osób; zapadalność: 2,3/ 1 000 osób) wyższe wskaźniki dotyczące padaczki uzyskano w przypadku beneficjentów rasy czarnej (częstość występowania: 18,7/ 1 000 osób; zapadalność: 4,1/ 1 000 osób), z kolei niższe w przypadku osób rasy azjatyckiej (częstość występowania: 5,5/ 1 000 osób; zapadalność: 1,6/ 1 000 osób) oraz rdzennych Amerykanów (częstość występowania: 7,7/ 1 000 osób; zapadalność: 1,1/ 1 000 osób). Ponadto, częstość występowania padaczki była nieco wyższa w przypadku kobiet niż mężczyzn oraz wzrastała wraz z wiekiem (niezależnie od płci oraz rasy) [99].

Warto również podkreślić, że w niektórych krajach europejskich padaczka nie jest rozpoznawana jako zaburzenie neurologiczne, przez co do 40% pacjentów chorujących na to schorzenie może nie być leczonych [26].

Oporność na leczenie (nieskuteczne leczenie) dotyczy około 30% chorych na padaczkę [18], [26], [71], [124], [125], [140]. Ognisko choroby zlokalizowane jest przeważnie w obrębie płata skroniowego ze współistnieniem stwardnienia hipokampa, które często rozwija się na tle organicznego uszkodzenia mózgu – statycznego lub dynamicznego. Powoduje ono morfologiczne zmiany tkanki nerwowej oraz następstwa kliniczno-psychologiczne prowadzące do postępującej dysfunkcji intelektualnej i społecznej oraz wzrostu ryzyka zgonu [18].

Lekooporność padaczki wiąże się również z dodatkowym, poważnym zagrożeniem w postaci nagłego, niewyjaśnionego zgonu (ang. *Sudden Unexplained Death in Epileptic Patients*; SUDEP), który jest najczęstszą przyczyną nadmiernej śmiertelności u pacjentów z ciężkimi postaciami przewlekłej

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

padaczki. U pacjentów tych, częstotliwość występowania nagłych przypadków zgonu wynosi między 1,5 - 9,3 / 1000 pacjento-lat w porównaniu z częstotliwością pomiędzy 0,35 - 2,70 / 1000 pacjento-lat w przypadku chorych cierpiących na padaczkę we wszystkich stadiach zaawansowania. Obecnie ocenia się, że SUDEP stanowi przyczynę 7,5-17,0% zgonów chorych na padaczkę [126], [127].

Wskaźnik zachorowalności na padaczkę ogółem wynosi około 50/100 000 na rok (przedział 40-70/100 000 na rok) w krajach uprzemysłowionych oraz jak podkreśla Autor opracowania [91], większe ryzyko zachorowania występuje w przypadku osób pozbawionych odpowiednich środków społeczno-ekonomicznych. U osób po 65 roku życia wskaźnik zachorowalności na padaczkę jest największy i wynosi według Hausera 1,5% [15]. Biorąc jednak pod uwagę wystąpienie co najmniej jednego napadu padaczkowego w ciągu całego życia, włączając napady drgawek gorączkowych, wskaźnik ryzyka dla populacji szacuje się na 6-8% [70].

Częstość występowania napadów jest uzależniona od wielu czynników, w tym także od wieku. Największą zachorowalność na padaczkę obserwuje się u dzieci [5] oraz u osób starszych w wieku powyżej 65 lat w związku ze starzeniem się społeczeństwa [15], [20].

Rozpowszechnienie padaczki u osób starszych może być jeszcze większe niż wynika to z oficjalnych statystyk, ponieważ — jak wskazują obserwacje kliniczne — częstość napadów, zwłaszcza częściowych złożonych, jest prawdopodobnie zaniżana ze względu na niewłaściwą interpretację objawów. Te obserwacje mają istotne znaczenie kliniczne, ponieważ napady częściowe złożone są najczęstszym typem napadów u osób starszych. Ogółem u 48–52% osób powyżej 60 roku życia występują napady częściowe złożone, u 13–19% — częściowe proste, u 17–20% — uogólnione, a u 6–10% — nieokreślone [20].

Wykorzystanie wiedzy epidemiologicznej dotyczącej częstości i przyczyn występowania oraz naturalnego przebiegu padaczek pozwala na opracowanie optymalnych zasad postępowania terapeutycznego, ale przede wszystkim może prowadzić do wypracowania działań zapobiegających rozwojowi choroby.

2.5. Wyniki polskich badań dotyczących padaczki

Wyniki krajowych badań nad padaczką, prowadzonych w ostatnich latach, zostały zebrane w ramach Wieloośrodkowych Badań Dotyczących Padaczki – Padaczka 2000. Wyniki badań przedstawiają stan leczenia ambulatoryjnego pacjentów z przewlekłą padaczką w okresie od czerwca 2000 roku do maja 2001 roku w Polsce. Badania przeprowadzono przy udziale neurologów z 13 ośrodków, głównie

akademickich, zajmujących się leczeniem i badaniem padaczki, z tego względu Autorzy publikacji uważają, że można przyjąć, iż uzyskane wyniki są wiarygodne oraz stanowią odzwierciedlenie charakterystyki demograficznej i medycznej badanej grupy chorych. Ponadto, duża liczba chorych uczestniczących w badaniu (N=6204) pozwala na wyciągnięcie ogólniejszych wniosków, które można rozciągnąć na całą polską populację [120], [121], [122], [123].

W ramach badań przeprowadzono analizę sposobu leczenia w zależności od rodzaju napadów padaczkowych, wieku badanych, płci i czasu trwania padaczki. Badaną grupę stanowili pacjenci z przewlekłą, a zatem oporną padaczką oraz ze średnim czasem trwania choroby wynoszącym 9,8 roku. Ponadto, część ośrodków uczestniczących w badaniu należała do ośrodków referencyjnych, zajmujących się bardziej wyselekcjonowaną grupą pacjentów: o cięższym przebiegu padaczki lub z różnych przyczyn sprawiających trudności terapeutyczne. Chorych na padaczkę zdefiniowano jako osoby, które w okresie badania miały napady padaczkowe i brały leki przeciwpadaczkowe lub były w okresie remisji napadów trwającej do 5 lat lub nie brały leków przeciwpadaczkowych [120], [121], [122], [123].

2.5.1. Rodzaj i częstość napadów

Padaczka jest chorobą o dynamicznym przebiegu, a częstość i rodzaj napadów padaczkowych uważa się za główny wyznacznik dynamiki choroby. Wspomniane dwie cechy umożliwiają również określenie nasilenia padaczki, jeśli nie towarzyszą im inne poważne zaburzenia czynności psychofizycznych, jak niedorozwój umysłowy lub zaburzenia ruchowe [121].

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych dla pacjentów uczestniczących w polskich badaniach nad padaczką w odniesieniu do rodzaju napadów padaczkowych oraz ich ilości.

Tabela 5. Liczba i odsetek chorych na padaczkę z pojedynczymi i mieszanymi rodzajami napadów padaczkowych [121].

Rodzaj napadów	Liczba (%) chorych N=6193		
	1 rodzaj napadów n (%)	2 rodzaje napadów n (%)	3 lub więcej rodzajów napadów n (%)
Ogółem (bez względu na rodzaj)	4380 (70,7%)	1617 (26,1%)	196 (2,3%)
Napady pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne	1494* (34,1%)	171* (10,6%)	21* (10,8%)
Napady wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne	1161* (26,5%)	563* (34,8%)	48* (24,4%)

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Rodzaj napadów	Liczba (%) chorych N=6193		
	1 rodzaj napadów n (%)	2 rodzaje napadów n (%)	3 lub więcej rodzajów napadów n (%)
Napady częściowe złożone	1021* (23,3%)	529* (32,7%)	49* (24,9%)
Pierwotnie uogólnione napady nieświadomości	311* (7,1%)	87* (5,4%)	17* (8,5%)
Napady częściowe proste	276* (6,3%)	178* (11,0%)	35* (18,0%)
Napady miokloniczne	127* (2,9%)	89* (5,5%)	26* (13,4%)

* wartości obliczone przez autorów APD.

Różnice pomiędzy tymi trzema grupami (1, 2 lub ≥ 3 rodzajów napadów) były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Jeden rodzaj napadów występował istotnie częściej ($p < 0,004$) u mężczyzn 53,1% (N=2323) niż u kobiet 46,9% (N=2050). W grupie z napadami mieszanymi nie wykazano różnicy między płciami ($p = 0,393$) [121].

W grupie pacjentów z napadami jednorodnymi dominowali chorzy z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (34,1%) oraz z wtórnio uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (26,5%). Chorzy z napadami częściowymi złożonymi stanowili 23,3%. Zatem, napady odogniskowe (napady wtórnio uogólnione toniczno-kloniczne, napady częściowe proste i złożone) występowały u 56% chorych, a napady pierwotnie uogólnione u 44% chorych [121].

Wyniki polskich badań wskazują na istnienie dwóch szczytów częstości występowania napadów: 2-4 razy na miesiąc oraz 2-5 razy na miesiąc (u 3629 chorych). W przypadku pozostałych analizowanych częstości napadów (codziennie, 2-6 razy na tydzień, 1 raz w miesiącu, 3-5 razy na pół roku i 1 raz na rok; nie podano wartości liczbowych) otrzymano znacznie niższe wartości, niezależnie od rodzaju napadów. Rozkład częstości napadów mieszanych jest bardzo podobny do rozkładu częstości napadów jednego rodzaju, co oznacza według Autorów omawianych badań, że współistniejący napad lub napady nie wpływają na rozkład częstości napadów badanego rodzaju [121].

2.5.2. Przebieg padaczki i rokowanie

Liczba czynników, które mogą wpływać na przebieg padaczki oraz jej rokowanie jest bardzo duża, jednak dotychczas rola poszczególnych czynników oraz ich wspólnego oddziaływania pozostaje niejasna. Do najczęściej wymienianych czynników należą: wiek zachorowania, rodzaj i stopień uszkodzenia mózgu, aktywność bioelektryczna ogniska lub ognisk padaczkowych, ich lokalizacja lub

obszar uogólnienia wyładowań, współistniejące schorzenia, środowisko hormonalne, drgawki gorączkowe, stany padaczkowe, stosowane leki przeciwpadaczkowe oraz czynniki genetycznej predyspozycji [120].

Wyniki polskich badań wskazują również, że wpływ wieku zachorowania i czasu trwania padaczki na częstość napadów padaczkowych jest wypadkową wielu zmiennych warunkujących przebieg częstości napadów. Wyniki badań wykazują zróżnicowaną zależność między częstością różnych rodzajów napadów, a wiekiem zachorowania i czasem trwania padaczki. Ponadto, poszczególne zmienne różnie wpływały na częstość napadów w zależności od płci oraz tego czy występował jeden rodzaj napadów, czy napady były mieszane [120].

W grupie chorych z jednym rodzajem napadów im późniejszy był wiek zachorowania oraz im dłuższy był czas trwania padaczki, tym częstość napadów była mniejsza (i odwrotnie). Natomiast, w grupie chorych z napadami mieszanymi częstość napadów wzrastała wraz z wiekiem zachorowania dla napadów częściowych prostych i złożonych oraz z czasem trwania padaczki dla napadów częściowych i uogólnionych toniczno-klonicznych [120]. Napady odogniskowe były bardziej rozpowszechnione niż pierwotnie uogólnione, a częstość ich występowania wzrastała wraz z wiekiem [121]. Częstość napadów nieświadomości i mioklonicznych zmniejszała się wraz z wiekiem i czasem trwania padaczki, wykazując wyraźną negatywną zależność od wieku chorych [120], [121]. Napady nieświadomości częściej występowały u kobiet [121]. Jednak ogółem, wpływ płci na częstość napadów był nieduży i zróżnicowany w zależności od ich rodzaju (jednorodne lub mieszane), wieku zachorowania oraz czasu trwania padaczki [120]. Ponadto, w badaniu wykazano dwa szczyty częstości występowania napadów: 2-4 razy na miesiąc (częste napady) głównie napady częściowe proste i złożone oraz 2-5 razy na rok (rzadkie napady) głównie napady pierwotnie i wtórnie uogólnione, co może oznaczać, że napady uogólnione toniczno-kloniczne łatwiej jest kontrolować lekami przeciwpadaczkowymi niż napady częściowe [121]. Zatem, wpływ wieku chorych i ich płci na rozpowszechnienie rodzaju napadów wykazuje złożone zależności.

2.5.3. Leczenie padaczki

Wyniki polskich badań z 2000/2001 roku wskazują na duży odsetek pacjentów (57,7%) stosujących tylko 1 lek przeciwpadaczkowy, mimo przewlekłego (średni czas trwania padaczki wynosił 9,8 roku, mediana 6,3 roku), a zatem opornego charakteru padaczki oraz dość dużego odsetka (około 30%) chorych z napadami mieszanymi. Dwa leki przeciwpadaczkowe stosowało 31,1% chorych, co najmniej 3 leki 10,4% pacjentów, a nieleczonych farmakologicznie było jedynie 1,3% pacjentów [123].

U chorych powyżej 80 roku życia nie stosowano więcej niż 2 leki przeciwpadaczkowe. Największy odsetek politerapii (u około 50% chorych) występuje w przypadku pacjentów między 21-55 rokiem

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

życia, natomiast powyżej 60 roku życia ponownie wzrasta częstość przyjmowania monoterapii (u ponad 60% chorych), co może wskazywać na łagodniejszy przebieg padaczki u osób starszych. Wykazano istotną statystycznie zależność między liczbą stosowanych leków przeciwpadaczkowych, a wiekiem chorych ($p < 0,0001$) [123].

U chorych z jednym rodzajem napadu najczęściej stosowano monoterapię (65,9% chorych), 2 leki podawano 25,9% pacjentów, a co najmniej 3 leki 6,7% chorych, z kolei 1,5% chorych nieleczono farmakologicznie. Natomiast, w terapii chorych z napadami mieszanymi podawano najczęściej duoterapię (44,3% pacjentów - 2 rodzaje napadów i 44,9% chorych - 3 lub więcej rodzajów napadów), monoterapię stosowano jedynie u 37,6% oraz 18,4% chorych (odpowiednio 2 rodzaje i co najmniej 3 rodzaje napadów). Politerapię (≥ 3 leków) stosowano odpowiednio u 17,2% i 36,7% chorych (z 2 i co najmniej 3 rodzajami napadów), a tylko 0,9% pacjentów z 2 rodzajami napadów nie leczono farmakologicznie. Z powyższego zestawienia wynika zależność, że im większa liczba różnych napadów, tym mniejszy jest odsetek chorych leczonych 1 lekiem przeciwpadaczkowym, różnice pomiędzy grupami okazały się istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Odsetek chorych leczonych dwoma lekami nie zmienia się istotnie, gdy występują dwa i więcej rodzajów napadów. Natomiast, odsetek chorych leczonych co najmniej trzema lekami rośnie wraz z liczbą rodzajów napadów [123].

Uwzględniając wszystkich chorych, stosujących zarówno monoterapię, jak i politerapię, najczęściej podawanymi lekami przeciwpadaczkowymi były karbamazepina (33,9%) i kwas walproinowy (28,0%), lamotrygina (7,2%) i benzodiazepiny (5,3%). Zatem, w uwzględnionej populacji pacjentów leki II generacji stosowało 61,9% chorych (karbamazepina i kwas walproinowy), leki III generacji (lamotrygina, wigabatryna, topiramát, okskarbazepina, gabapentyna i tiagabina) – 15% pacjentów, a I generacji (benzodiazepiny, fenytoina, fenobarbital, prymidon, etosuksymid) – 38,1% chorych [123].

Z leków nowej generacji najczęściej stosowano lamotryginę, zarówno w monoterapii, jak i w politerapii. W monoterapii stosowano ją znacznie częściej u kobiet (81,1%) niż u mężczyzn (18,9%), co może świadczyć o wpływie płci pacjentów na wybór leku, zważywszy na bezpieczeństwo stosowania lamotryginy u kobiet w wieku rozrodczym [123].

W monoterapii pacjenci również najczęściej stosowali leki II generacji, czyli karbamazepinę (49,8%) i kwas walproinowy (35,8%), które stanowiły 85,5% wszystkich przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych. Zaledwie 10,4% stanowiły leki III generacji, a pozostałe 4,1% stanowiły leki I generacji: fenobarbital, fenytoina, prymidon i etosuksymid [123].

W 2006 roku przeprowadzono w Polsce prospektywne badanie kliniczne obejmujące 772 pacjentów z 18 ośrodków. W badaniu tym monoterapię stosowano u 49% pacjentów, a politerapię u 51% chorych.

Ponadto, leki starszej generacji podawano 841 razy (stanowiło to 55% wszystkich podań), a leki nowej generacji podawano 688 razy (stanowiło to 45% wszystkich podań), przy czym nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości stosowania leków z obu grup - starszej i nowej generacji ($p=0,58$). W tabeli poniżej przedstawiono z jaką częstością podawano poszczególne leki przeciwpadaczkowe pacjentom [119].

Tabela 6. Liczba i odsetek podań poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w badaniu z 2006 roku [119].

Leki przeciwpadaczkowe	Liczba (%) podań poszczególnych leków przeciwpadaczkowych
Walproiniany	380 (24,9%)
Karbamazepina	297 (19,4%)
Lamotrygina	253 (16,5%)
Topiramát	145 (9,5%)
Okskarbazepina	124 (8,1%)
Benzodiazepiny	114 (7,5%)
Gabapentyna	69 (4,5%)
Wigabatryna	42 (2,7%)
Tiagabina	31 (2,0%)
Lewetiracetam	24 (1,6%)
Fenobarbital	20 (1,3%)
Fenytoina	12 (0,8%)
Etozuksymid	12 (0,8%)
Prymidon	6 (0,45%)

W omawianym badaniu [119] najczęściej podawano leki przeciwpadaczkowe starszej generacji, takie jak walproiniany i karbamazepinę, na trzecim miejscu znalazł się lek nowej generacji – lamotrygina. W badaniu z 2006 roku wzrosło zużycie leków przeciwpadaczkowych nowej generacji do 45%, podczas gdy w badaniu z 2000/2001 roku wynosiło ono 22,2% (w monoterapii i w politerapii). Ponadto, częstość stosowania monoterapii obniżyła się z 57% w badaniu z 2000/2001 roku do 49% w badaniu z 2006 roku, co może się wiązać z populacją pacjentów, nasileniem padaczki oraz metodą jej leczenia (monoterapia innym lekiem vs terapia skojarzona) [119].

Wyniki analizowanych badań wskazują również, że monoterapia stosowana jest głównie na początku terapii w ciągu pierwszych 10 lat oraz po 50 latach leczenia choroby (powyżej 50% chorych). Odwrotnie jest w przypadku politerapii. Zależność między liczbą stosowanych leków przeciwpadaczkowych, a czasem trwania choroby jest istotna statystycznie ($p<0,0001$) [123].

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

2.5.4. Remisja padaczki

Remisja, czyli przejściowe zahamowanie lub ustąpienie objawów choroby, jest ostatecznym celem leczenia padaczki i głównym miernikiem jego skuteczności, przy czym nie oznacza ona wyleczenia pacjenta. Naturalny przebieg padaczki wiąże się z występowaniem okresów remisji. Remisje w przewlekłej padaczce (średni czas choroby wynosił około 10 lat) występowały w analizowanym badaniu z roku 2000/2001 u około 1/3 chorych, przy czym leczenie przeciwpadaczkowe istotnie zwiększało szansę na wystąpienie remisji u chorych na przewlekłą padaczkę. W grupie 2102 chorych remisja wystąpiła u 1934 chorych (92%) w czasie przyjmowania leków przeciwpadaczkowych oraz u 168 chorych (8%), u których zaprzestano podawania leków [122].

Różnica w przyjmowaniu leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z remisjami i bez remisji była istotna statystycznie ($p \leq 0,001$). Pacjenci, którzy uzyskali remisję, istotnie częściej przyjmowali 1 lek przeciwpadaczkowy (71,8%) w porównaniu do pacjentów bez remisji choroby (51,2%), duoterapię przyjmowało odpowiednio 23,9% oraz 35,5% chorych z remisją i bez remisji, a politerapię (≥ 3 leków) 4,3% oraz 13,5% pacjentów z remisją i bez remisji [122]. Czas trwania remisji był podobny w grupie pacjentów stosujących monoterapię, jak i duoterapię [122].

Dodatkowymi czynnikami, obok leczenia farmakologicznego, wpływającymi na występowanie remisji padaczki były: czas trwania padaczki (remisje były istotnie częstsze w grupie chorych z padaczką trwającą krócej niż 15 lat: 35% vs 29%, $p \leq 0,002$), rodzaj napadów (remisje istotnie częściej występowały w napadach pierwotnie uogólnionych niż w odogniskowych: 39% vs 28%, $p \leq 0,001$) oraz liczba napadów (remisje istotnie częściej występowały u pacjentów z jednym rodzajem napadów niż z napadami mieszanymi: 80% vs 20%, $p \leq 0,001$). Nie wykazano znaczącego wpływu płci na częstość występowania remisji (kobiety 48,4% vs mężczyźni 51,6%, $p > 0,05$) [122].

2.6. Diagnostyka

2.6.1. Informacje ogólne

Padaczka jest procesem dynamicznym, a na jej przebieg ma wpływ praktycznie nieograniczona liczba czynników.

Napad padaczkowy jest następstwem wytworzenia się w określonym miejscu mózgu ogniska padaczkowego, obejmującego grupę komórek nerwowych wykazujących okresowo nieprawidłową nadpobudliwość, co w różnym stopniu może zaburzać właściwą pracę układu nerwowego.

Nadpobudliwość neuronów wyraża się wysoką częstotliwością wyładowań bioelektrycznych grupy neuronów - co nazywamy ogniskiem padaczkowym. Zależnie od lokalizacji i obszaru wyładowań bioelektrycznych ogniska padaczkowego napad może się przejawiać w różny sposób [70].

Rozpoznanie i odpowiednia klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych jest skomplikowana, a rodzaj napadu jest jednym z kryteriów stosowanych do określenia zespołu padaczkowego. Wyodrębnienie ich umożliwi większą precyzję rozpoznania poprzez większą liczbę informacji (wywiad; badanie przedmiotowe oraz ocena stanu neurologicznego i psychicznego; badania laboratoryjne i w wybranych przypadkach ocena płynu rdzeniowo-mózgowego; rutynowe badanie EEG ze standardowymi aktywacjami, ewentualnie badania rozszerzone – aktywacja deprywacją snu, wideo EEG lub 24-godzinne monitorowanie EEG metodą Holtera, a w przypadku różnicowania z zaburzeniami snu – badania polisomnograficzne; badania neuroobrazujące: rezonans magnetyczny lub w przypadku braku możliwości – tomografia komputerowa; ewentualnie diagnostyka naczyniowa i kardiologiczna [2]) i co ważne, pozwala na postawienie rokowania, czego nie można uzyskać na podstawie klasyfikacji napadów.

Jeżeli dane wynikające z wywiadu są niepewne, wydaje się, że lepiej wstrzymać się z rozpoznaniem do czasu wystąpienia następnych epizodów. Nieprawidłowa diagnoza jest bardziej szkodliwa niż opóźnione rozpoczęcie leczenia [16].

2.6.2. Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa napadów psychicznych oparta jest na charakterze, czasie trwania, czasie pojawiania się i częstotliwości epizodów psychicznych oraz obecności objawów towarzyszących. Szczególnie istotne znaczenie ma ich stereotypowy charakter. U większości pacjentów z tym typem napadów występuje jeden, najwyżej dwa rodzaje objawów. Generalnie im więcej jest różnych cech u jednego pacjenta, tym mniejsze prawdopodobieństwo, że mają one charakter padaczkowy [6].

Różnicowanie typów napadów padaczkowych opiera się na wyodrębnieniu dwóch rodzajów ich cech:

1. sugerujących rozpoznanie zespołów z napadami pierwotnie uogólnionymi:
 - początek w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym,
 - prowokowanie przez deprywację snu lub alkohol,
 - napady uogólnione toniczno-kloniczne lub zrywania miokloniczne wcześniej rano po przebudzeniu,
 - krótkotrwałe napady nieświadomości,
 - światłowrażliwość potwierdzona w badaniu EEG,
-

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- zapis EEG z uogólnionymi wyładowaniami 3 Hz iglicy–fali wolnej lub wieloiglic z falą wolną.
2. sugerujących rozpoznanie zespołów z napadami ogniskowymi:
- dane z wywiadu sugerujące podłoże organiczne,
 - występowanie aury,
 - napady częściowe ruchowe,
 - automatyzmy [19].

Najczęstszymi zaburzeniami napadowymi, które mogą przypominać napady padaczkowe u dorosłych są: omdlenia, migrena (zwłaszcza z objawami porażenia), przemijające niedokrwienie mózgu, ruchy mimowolne, zaburzenia snu (dyssomie i parasomie), zaburzenia toksyczne i metaboliczne (np. tężyczka, hipoglikemia), zaburzenia psychiczne (stany dysocjacyjne, napady rzekomopadaczkowe) [2].

Warto pamiętać, że znajomość symptomatologii i diagnostyki różnicowej objawów padaczkowych pozwala na szybsze postawienie prawidłowej diagnozy, a co za tym idzie – wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

2.7. Schorzenia towarzyszące padaczkę oraz jakość życia chorych na padaczkę

Zaburzenia psychiczne występujące w okresie międzynaпадowym są najczęstszym problemem chorych na padaczkę. Ze względu na różnorodność objawów trudno je zdiagnozować, a ich rozpowszechnienie powoduje, że należy je traktować jako poważny problem społeczny. Do zaburzeń psychicznych międzynaпадowych należą: depresja (około 50% chorych), zaburzenia lękowe (16% pacjentów), zespół otępienny (20-30% chorych), psychozy międzynaпадowe (10-30% pacjentów). Oprócz zaburzeń międzynaпадowych występuje również szereg zaburzeń psychicznych śródnapadowych, z których najczęstszym jest lęk oraz niepokój, niepewność, uczucie przyjemności, rzadziej rozkosz lub rozpacz, obniżenie nastroju, drażliwość. Do najczęstszych zaburzeń śródnapadowych poznawczych i postrzegania należą omamy [128].

W przypadku padaczki lekoopornej obserwuje się również zaburzenia uwagi, pamięci i uczenia się, znaczne ograniczenie płynności mowy oraz zaburzenia myślenia [128].

Czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych, oprócz samej padaczki, są: politerapia, przekraczanie stężeń terapeutycznych stosowanych leków przeciwpadaczkowych oraz przyjmowanie przez chorego niektórych leków np. fenytoiny, barbituranów oraz benzodiazepin, lekooporność, izolacja społeczna [128].

Zaburzenia psychiczne, które często towarzyszą padaczce, jak i sama padaczka, mają negatywny wpływ również na jakość życia pacjentów. Choroby przewlekłe, takie jak padaczka, obniżają sprawność fizyczną i umysłową chorego, pogarszając jego funkcjonowanie w społeczeństwie. W przypadku padaczki napady występują w sposób niestały i nieprzewidywalny, zaburzając wszystkie dziedziny życia. Lęk przed niespodziewanym napadem dodatkowo ogranicza aktywność chorych i często uniemożliwia kontynuowanie pracy zawodowej [129], [130].

W badaniu dotyczącym jakości życia pacjentów z padaczką, obejmującym 244 chorych, 57% z nich twierdziło, że napady istotnie ograniczyły ich aktywność i życie towarzyskie, a uczucie lęku, że napad wystąpi w miejscu publicznym, 77% z badanych uznało również za istotny czynnik pogarszający ich jakość życia [129]. W innym badaniu dotyczącym jakości życia pacjentów z padaczką, obejmującym 50 dorosłych chorych, 72% badanych oceniło swój stan zdrowia jako dobry, ale 82% osób jakość życia określiło jako średnią, 10% jako dobrą i 8% jako złą. Prawie połowa badanych (około 48%) odczuwała stres związany z chorobą. Padaczka powodowała zaburzenia w funkcjach poznawczych chorego — w odniesieniu do koncentracji (78%) i zapamiętywania (59%). Około 86% badanych nie miało prawa jazdy, 24% osób uważało, że padaczka przeszkadza im w pracy zawodowej, a 58% chorych twierdziło, że padaczka często i bardzo często ograniczała ich niezależność. Padaczka była również czynnikiem, który determinował życie towarzyskie, ponieważ ograniczała zawieranie nowych znajomości w opinii 22% badanych. Ponadto, w sumie 30% badanych uważało się za gorszych z powodu choroby. Podobnie, jak w poprzednim badaniu, 64% chorych twierdziło, że padaczka źle lub bardzo źle wpływa na ich codzienne życie [130].

2.8. Rokowanie

Celem leczenia padaczki jest kontrola napadów padaczkowych (tj. redukcja częstości napadów) przy jak najlepszym profilu bezpieczeństwa. Padaczka jest schorzeniem heterogennym o wielu odmianach, co wpływa na wybór leku [5], a skuteczność leczenia farmakologicznego zależy od klinicznej postaci padaczki, częstości i ciężkości napadów, rozległości współistniejących uszkodzeń mózgu i czasu trwania padaczki [10].

Czynnikami ryzyka, które wpływają również na wyniki zdrowotne populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych na padaczkę (konieczność zmiany lub modyfikacji schematu leczenia niezależnie od stosowanych leków) są:

- liczba stosowanych leków (pacjenta poddanego politerapii cechuje wyższe ryzyko konieczności modyfikacji schematu leczenia niż pacjenta poddanego monoterapii),
- wcześniejsza zmiana stosowanego leku redukująca ryzyko ponownej modyfikacji schematu leczenia,

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- wystąpienie napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 90 dni zwiększające ryzyko konieczności modyfikacji schematu leczenia,
- długość okresu od zdiagnozowania padaczki (im dłuższy tym mniejsze ryzyko konieczności zmiany schematu leczenia),
- wiek chorego (wiek pacjenta powyżej 65 roku życia cechuje mniejsze ryzyko konieczności zmiany terapii niż osoby młodsze),
- płeć (kobiety cechuje wyższe ryzyko konieczności zmiany terapii niż mężczyźni), niektóre choroby współistniejące powstałe w ciągu roku od rozpoznania padaczki (obecność złamań, migrenowego bólu głowy zwiększa przyszłe ryzyko konieczności zmiany schematu leczenia) [90].

Całkowitą kontrolę napadów padaczkowych udaje się uzyskać u 70–80% chorych [9], [19], [26], w zależności od rodzaju padaczki i zastosowanego leku [9], [19].

Różne kategorie etiologiczne wykazują ścisły związek z poszczególnymi zespołami padaczkowymi oraz z długoterminowym rokowaniem. Istnieją 4 główne kategorie rokownicze:

- padaczki łagodne (20–30%), na przykład łagodna padaczka miokloniczna niemowląt, łagodna padaczka rolandyczna, w której remisja występuje po kilku latach i często leczenie nie jest konieczne,
- padaczki farmakowrażliwe (30%), na przykład większość zespołów z napadami nieświadomości, w których uzyskuje się łatwą kontrolę napadów po zastosowaniu leczenia i często dochodzi do spontanicznej remisji po kilku latach, a także padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi po przebudzeniu,
- padaczki farmakozależne (20%), na przykład młodzieńcza padaczka miokloniczna oraz padaczki częściowe skrytopochodne i objawowe, w których uzyskuje się kontrolę napadów pod wpływem leczenia, ale spontaniczna remisja jest mało prawdopodobna,
- padaczki lekooporne (13–17%) cechujące się złym rokowaniem [19].

Obecnie chorzy z niepowodzeniem w leczeniu przechodzą wiele prób stosowania kolejnych leków przeciwpadaczkowych, zazwyczaj bez znaczącej redukcji napadów. Niepowodzenie 2 kolejnych terapii w niewielkim stopniu zwiększa szanse na remisję, nawet gdy kolejne leki posiadają odmienne mechanizmy hamowania aktywności padaczkowej. Uważa się, że reakcja na początkowe leczenie należy do najważniejszych czynników prognostycznych lekooporności [74].

2.9. Leczenie

Obecnie lekarze dysponują lepszymi możliwościami terapeutycznymi niż kilkadziesiąt lat temu, mając większe możliwości wyboru leków, w tym grupę leków przeciwpadaczkowych nowej generacji o bardzo

dobrej tolerancji. Paradoksalnie, możliwości te pogłębiają konserwatywną postawę większości lekarzy odnośnie stosowania kolejnych (nowszych) form terapii u pacjentów, którzy już wkrótce po rozpoznaniu padaczki powinni być kierowani do terapii inwazyjnych [1].

2.9.1. Leczenie farmakologiczne

2.9.1.1. Informacje ogólne

Celem leczenia pacjenta z padaczką jest stłumienie napadów lub w przypadku ciężkiej padaczki, znaczne zmniejszenie częstotliwości napadów. Padaczka jest przewlekłym, często występującym schorzeniem neurologicznym, wymagającym długotrwałego stosowania leków przeciwpadaczkowych [15]. Farmakoterapia stanowi podstawowy, jakkolwiek nie jedyny, aspekt postępowania leczniczego w padaczce, jednak żaden ze stosowanych dotychczas leków przeciwpadaczkowych nie ma zdolności hamowania procesu epileptogenezy. Dodatkowo, terapia za pomocą leków przeciwpadaczkowych powinna być zindywidualizowana, z uwzględnieniem: rodzaju napadów, zespołu epileptycznego, stosowanych leków, współistniejących schorzeń, trybu życia oraz wyboru pacjenta, jego rodziny i/lub lekarza [95].

Wiedza o mechanizmach działania leków przeciwpadaczkowych pomaga przewidywać ich efektywność kliniczną. Leki przeciwpadaczkowe blokujące zależne od napięcia kanały sodowe oraz stymulujące przekąźnictwo GABA-ergiczne wykazują skuteczność w napadach częściowych. Leki blokujące kanały wapniowe typu T są przydatne w napadach typu *absence* (nieświadomości) i wydaje się, że także w napadach mioklonicznych. Z kolei leki o selektywnym wpływie pobudzającym układ GABA, mogą wyzwać lub nasilać napady typu *absence* i miokloniczne [33].

Uważa się, że kolejny lek zastosowany wskutek niepowodzeń wcześniejszego leczenia powinien mieć inny mechanizm działania. Podobnie, za korzystniejsze uznaje się łączenie ze sobą leków o różnych mechanizmach działania [74].

Leki przeciwpadaczkowe możemy podzielić na klasyczne (podstawowe), do których należą m.in.: karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, benzodiazepiny, etosuksymid oraz nowej generacji, m.in.: wigabatryna, gabapentyna, okskarbazepina, lamotrygina, tiagabina, topiramata, lewetiracetam [2], [5].

Tabela 7. Podział leków przeciwpadaczkowych w zależności od skuteczności w różnych napadach padaczkowych [2].

Rodzaj napadów padaczkowych	Leki podstawowe I	Leki podstawowe II*	Leki nowej generacji
-----------------------------	-------------------	---------------------	----------------------

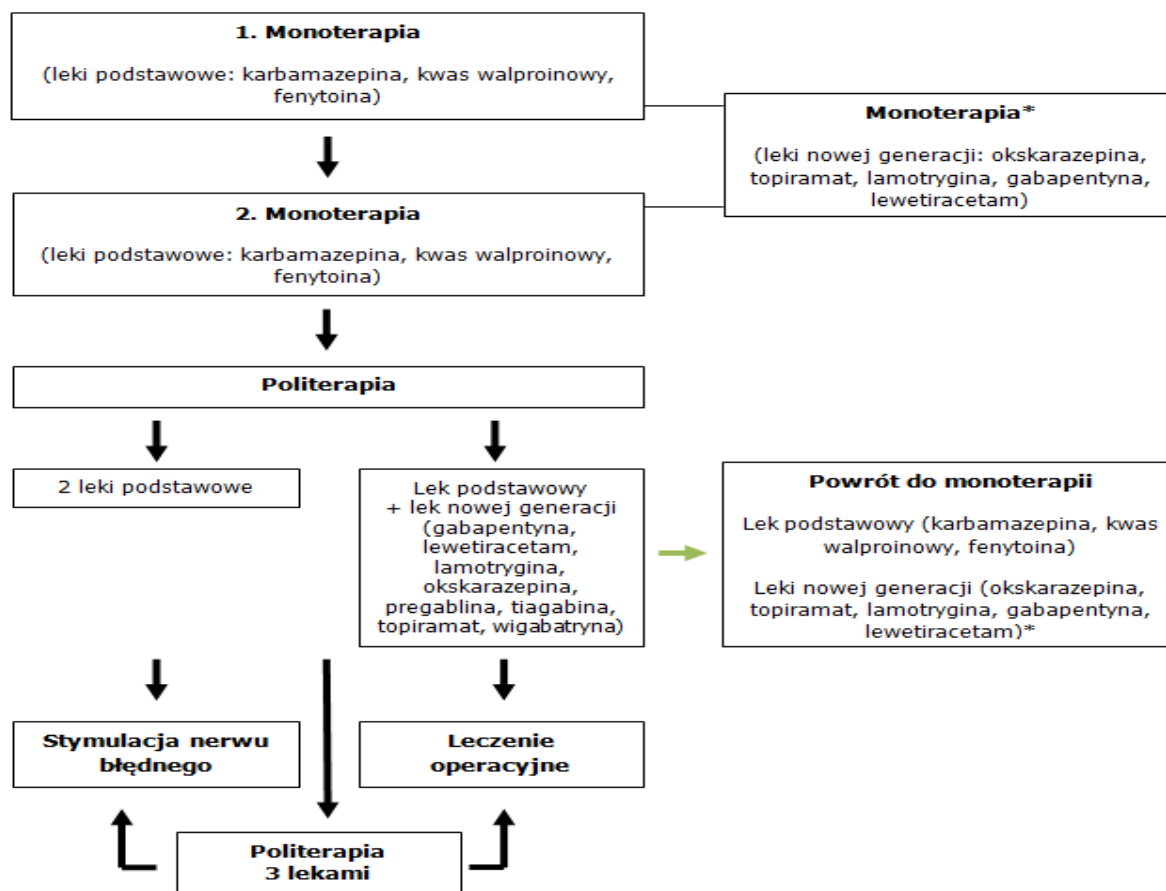
Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Napady częściowe proste i złożone, także z wtórnym uogólnieniem	Karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina	Klonazepam, klobazam, fenobarbital, prymidon	Gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramata, wigabatryna
Napady pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne	Kwas walproinowy, fenytoina	Klonazepam, fenobarbital, prymidon	Lamotrygina, topiramata
Napady nieświadomości	Kwas walproinowy, etosuksymid	Klonazepam, klobazam, fenobarbital, prymidon	Lamotrygina
Napady miokloniczne	Kwas walproinowy	Klonazepam, klobazam, fenobarbital, etosuksymid, prymidon	Lamotrygina, lewetiracetam, topiramata

* stosowane rzadziej lub krótkotrwale z powodu działań niepożądanych: benzodiazepiny ze względu na możliwość uzależnienia, fenobarbital i prymidon ze względu na działania sedatywne.

Aby osiągnąć sukces terapeutyczny w leczeniu, trzeba przyjąć określone reguły postępowania. Generalną zasadą powinno być rozpoczęcie leczenia od jednego leku (monoterapia) oraz od podawania go w małych dawkach, stopniowo je zwiększając. Celem terapii jest osiągnięcie kontroli częstości napadów przy stosowaniu jak najmniejszej dawki leku [10]. W przypadku braku należytego efektu terapeutycznego zwiększa się dawkę stosowanego leku lub zmienia się lek na inny [4]. Jeśli za pomocą jednego leku nie osiąga się wystarczającej kontroli napadów, stopniowo wprowadza się drugi lek; pierwszy lek można zacząć stopniowo wycofywać dopiero wtedy, gdy drugi lek jest już podawany w pełnej dawce, lek należy podawać w określonej liczbie dawek dziennych i o stałych, ustalonych porach [4], [10]. Koncepcja racjonalnej politerapii, która rozwija się w ciągu ostatnich lat jest oparta na teoretycznej możliwości poprawy kontroli napadów poprzez kombinację dwóch lub więcej leków, bez wzrostu objawów toksycznych, które często występują przy kombinacjach leków starszych generacji.

Schemat 1. Schemat leczenia padaczki z napadami częściowymi [2].



Opracowanie własne na podstawie: Niedzielska K. et al. Padaczka – postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne [2].

Strzałka koloru czarnego – brak poprawy; strzałka koloru zielonego – poprawa.

* Leki o udowodnionej skuteczności w monoterapii napadów częściowych nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu. Pozostałe leki nowej generacji – brak jeszcze danych uzasadniających ich stosowanie w monoterapii w przypadkach padaczki zdiagnozowanej po raz pierwszy i w monoterapii wtórnej [2].

Ponadto, leki przeciwpadaczkowe mogą nasilać niektóre rodzaje napadów padaczkowych:

- miokloniczne (karbamazepina, klonazepam, klobazam, fenytoina, gabapentyna, lamotrygina, pregabalin, wigabatryna),
- nieświadomości (karbamazepina, fenytoina, gabapentyna, wigabatryna),
- toniczne (klonazepam, klobazam) [2].

U około 30% pacjentów pomimo włączenia leczenia nadal utrzymują się napady padaczkowe. Brak skutecznej kontroli napadów po zastosowaniu właściwej monoterapii rokuje prawdopodobieństwo poprawy jedynie u dalszych 10% pacjentów [10]. U pozostałych można podejrzewać trudną do leczenia padaczkę lekooporną.

Dodatkowo leki przeciwpadaczkowe mogą osłabiać uwagę, pamięć, czy szybkość psychomotoryczną oraz inne funkcje poznawcze. W pewnym stopniu równowagę dla działań niepożądanych leków

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

przeciwpadaczkowych o charakterze zaburzeń funkcji poznawczych stanowi redukcja napadów padaczkowych. Zaburzenia funkcji poznawczych indukowane lekami przeciwpadaczkowymi zależą od szybkości wprowadzania leku, wysokości stosowanej dawki oraz od tego czy mamy do czynienia z mono- czy z politerapią [12]. Leki przeciwpadaczkowe „starszej generacji” zaburzają sprawność funkcji poznawczych. Efekt jest najbardziej nasilony przy stosowaniu barbituranów i benzodiazepin, natomiast mniej nasilony w przypadku fenytoiny. Natomiast zastosowanie karbamazepiny i walproinianów w monoterapii prowadzonej standardowymi dawkami nie powoduje prawdopodobnie zmian w zakresie funkcji poznawczych o istotnym znaczeniu klinicznym. Leki przeciwpadaczkowe „nowej generacji” oddziałują na funkcje poznawcze w zróżnicowany sposób. Badania nad zastosowaniem gabapentyny, okskarbazepiny, wigaatryny, tiagabiny nie wskazują na to, żeby ich podawanie wpływało negatywnie na funkcje poznawcze. W przypadku lamotryginy obserwowano nawet poprawę osiągniętych wyników w stosowanych testach. Jedynie przy leczeniu topiramatem u części osób wykazano pogorszenie w zakresie uzyskiwanych wyników testów [22].

2.9.1.2. Nowe leki przeciwpadaczkowe

U około 70 – 75% chorych napady padaczkowe są dobrze kontrolowane jednym lekiem [10]. Pozostałe 30 – 25% chorych należy do grupy opornych na leczenie, to znaczy, że pacjenci wymagają stosowania więcej niż jednego leku [10],[140]. Przyjmując, że rozpowszechnienie padaczki dotyczy około 1% populacji liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100 000 – 120 000 [10]. Jednocześnie powszechnie uważa się, że tylko nieliczni chorzy mają szansę na remisję przy niskich dawkach lub subterapeutycznych stężeniach leku we krwi [1].

Jak wspomniano powyżej, po rozpoznaniu schorzenia terapię zwykle rozpoczyna się klasycznym lekiem przeciwpadaczkowym. Leki te często charakteryzują się objawami niepożądanymi oraz brakiem efektu terapeutycznego u około 25% pacjentów [5]. Dlatego też poszukuje się nowych substancji przeciwdrgawkowych, które byłyby bardziej efektywne i miały lepszy profil bezpieczeństwa.

Obecnie lek nowej generacji jest dodawany zwykle do leku podstawowego w celu uzyskania bardziej racjonalnej politerapii. Taka koncepcja jest oparta na teoretycznej możliwości osiągnięcia lepszej kontroli napadów poprzez kombinację dwóch lub więcej leków, bez nasilenia objawów toksycznych, które często występowały przy łączeniu leków starszej generacji [10] i jest określane jako synergizm.

Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych obejmują:

- blokowanie kanałów sodowych (np. lamotrygina, okskarbazepina),

- nasilenie aktywności układu GABA-ergicznego (np. wigabatryna, tiagabina),
- działanie na receptory glutaminianowe (np. topiramát),
- nieznanne (np. lewetiracetam) [5],
- utrzymywanie otwartych kanałów potasowych (retygabina) [37], [38], [39].

Tabela 8. Mechanizm działania i potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych [5], [37], [38], [39], [140].

Nazwa leku	Mechanizm działania	Potencjalne zastosowanie w zależności od rodzaju napadów
Lamotrygina	- blokowanie kanałów Na ⁺ , - blokowanie kanałów Ca ²⁺ , - hamowanie uwalniania synaptycznego aminokwasów pobudzających (glutaminian, asparaginian)*	- częściowe, - toniczno-kloniczne, - miokloniczne, - nieświadomości, - zespół Lennoxa-Gastauta
Okskarbazepina	- blokowanie kanałów Na ⁺ , - blokowanie kanałów Ca ²⁺	- częściowe, - toniczno-kloniczne
Tiagabina	- hamuje wychwyty zwrotny GABA*	- częściowe
Wigabatryna	- hamowanie aminotransferazy GABA*	- częściowe, - toniczno-kloniczne, - zespół Westa
Topiramát	- blokowanie kanałów Na ⁺ , - aktywacja receptorów GABA _A *, - blokowanie receptorów glutaminianergicznych typu AMPA i kainowych*, - hamowanie anhidrazy węglanowej	- częściowe, - toniczno-kloniczne, - napady nieświadomości, - miokloniczne
Gabapentyna	- blokowanie kanałów Ca ²⁺ , - zwiększenie synaptycznego uwalniania GABA*	- częściowe
Lewetiracetam	- nieznanne, prawdopodobnie hamowanie kanałów Ca ²⁺	- częściowe, - wtórnie uogólnione, - miokloniczne, - nieświadomości
Retygabina	- utrzymywanie otwartych kanałów K ⁺ - wzmocnienie hamowania GABA-zależnego [140]*	- częściowe, - wtórnie uogólnione

* dobrze udokumentowany mechanizm działania [140].

Leki przeciwpadaczkowe blokujące zależne od napięcia kanały sodowe oraz stymulujące przewodność GABA-ergiczną wykazują skuteczność w terapii napadów częściowych. Leki blokujące kanały wapniowe

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

typu T są przydatne w napadach nieświadomości i wydaje się, że także w napadach mioklonicznych. Z kolei leki o selektywnym wpływie pobudzającym układ GABA, takie jak: wigabatryna lub tiagabina, mogą wyzwać lub nasilać napady nieświadomości i miokloniczne [1]. Działania niepożądane leczenia, takie jak: zwiększenie masy ciała, senność lub obniżenie nastroju, są częściej przypisywane lekom przeciwpadaczkowym aktywującym układ GABA-ergiczny, z kolei zaburzenia zachowania towarzyszą leczeniu antagonistami receptorów NMDA. Powyższa reguła dotyczy zwłaszcza leków blokujących kanały sodowe w połączeniu z preparatami nasilającymi aktywność GABA-ergiczną. Jednoczesne stosowanie leków o tym samym sposobie oddziaływania na kanały sodowe, na przykład karbamazepiny z okskarbazepiną lub lamotryginą, wywoływało więcej działań toksycznych niż połączenia z lekami z innych grup [1].

Specyficzne, odmienne działanie od dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych wykazuje retygabina, która aktywuje kanały potasowe. Prowadzi to do stabilizacji potencjału spoczynkowego błony komórkowej i kontroli podprogowej pobudliwości elektrycznej w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mutacje w kanałach potasowych leżą u podstaw wielu dziedzicznych zaburzeń występujących u ludzi, w tym także padaczki (mutacje kanałów KCNQ2 i KCNQ3). Pozostałe mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione [39].

Nowe leki przeciwpadaczkowe mają, poza korzystnymi właściwościami farmakologicznymi, lepszy profil bezpieczeństwa, ale ich skuteczność nie jest istotnie większa od leków klasycznych [5]. Prawdopodobnie z tego względu około 30% pacjentów nadal pozostaje opornych na działanie dostępnych leków przeciwpadaczkowych [26], [124], [125], [140]. Dobra tolerancja leku stanowi jednak bardzo istotny wyznacznik skutecznej farmakoterapii padaczki, a jak dowodzą wyniki badań przeprowadzonych u chorych z padaczką nowo zdiagnozowaną, niepowodzenia w leczeniu częściej są następstwem odstawienia leku z powodu wystąpienia objawów niepożądanych, aniżeli z racji jego małej skuteczności [5].

Dotychczasowe obserwacje kliniczne dotyczące tolerancji leczenia nowymi preparatami wskazują, że bezpieczeństwo ich stosowania jest w obrębie całej grupy podobne, jakkolwiek profil objawów niepożądanych może się nieco różnić [4].

2.9.2. Leczenie nefarmakologiczne

2.9. Leczenie.

2.10. Wytyczne praktyki klinicznej (*practice guidelines*).

Leczenie niefarmakologiczne rozważa się najczęściej po wyczerpaniu wszystkich możliwości zastosowania leków przeciwpadaczkowych.

2.9.2.1. Leczenie chirurgiczne

Wyróżniamy 3 główne rodzaje chirurgicznego leczenia padaczki: operacje resekcyjne (polegające na usunięciu ogniska padaczkowego, pozwalają uzyskać remisję napadów nawet u 70–90% pacjentów), rozłączeniowe (kallozotomia) i neurostymulacje (stymulacja nerwu błędnego) [23]. Przy założeniu, że leczeniu operacyjnemu poddawani są chorzy z padaczką lekooporną i padaczką o ciężkim przebiegu, wyniki osiągnięte obecnie w ośrodkach neurochirurgicznych można uznać za dobre i bardzo dobre. W wielu opracowaniach efekt dobry i bardzo dobry uzyskano u 70–80% chorych. Efekty nieco mniejsze i zmienne w czasie obserwuje się po operacji kallozotomii, czyli po przecięciu długich włókien kojarzeniowych przebiegających przez spoidło wielkie, ale należy pamiętać, że jest to zabieg o charakterze paliatywnym [23].

2.9.2.2. Dieta ketogenna

W przypadku padaczki lekoopornej coraz częściej stosuje się również dietę ketogenną. Jest to metoda polecana w leczeniu padaczki u dzieci. Jej skuteczność ocenia się na około 40%. W początkowym okresie powinna być stosowana w skojarzeniu z dotychczas podawanymi lekami przeciwpadaczkowymi, w miarę ustępowania napadów można rozważyć zmniejszenie dawek lub odstawienie leków [8].

2.10. Wytyczne praktyki klinicznej (*practice guidelines*)

Znajomość standardów leczenia padaczki u dorosłych wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Oparte są one o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków i dotyczą skuteczności leczenia padaczki w zależności od jej postaci, wieku i płci pacjentów, z uwzględnieniem działań niepożądanych oraz interakcji farmakokinetycznych. Należy jednak podkreślić, że brak zalecenia w standardach stosowania przyjętych klinicznie sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności, a wskazuje jedynie, że ich skuteczność nie została dotychczas oceniona [9].

2.10.1. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii [28], [97]

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Standardy Diagnostyki i Leczenia Padaczki w Polsce opracowane zostały w 2000 roku przez 9-osobową komisję powołaną przez Prezesa Polskiego Towarzystwa Epileptologii i opublikowane w 2002 roku. Była to pierwsza próba syntetycznego ujęcia zagadnień dotyczących klinicznego postępowania w padaczce w Polsce [28]. Wytyczne te zostały zaktualizowane 2011 roku [97].

Polskie wytyczne, analogicznie do zaleceń światowych podkreślają, że leczenie padaczki należy rozpocząć od podania jednego leku, początkowo w małej dawce, dochodząc do dawki optymalnej w okresie kilku dni lub tygodni – zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego danego leku. Dawka optymalna zapewnia maksymalne zmniejszenie liczby napadów padaczkowych, bez wywoływania objawów niepożądanych. Zalecane są postacie leków o powolnym wchłanianiu i przedłużonym działaniu – depot lub chrono, przyjmowane raz lub dwa razy na dobę, zapewniające słabsze wahania stężenia leku we krwi i mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Pierwszy lek, nawet prawidłowo dawkowany, może nie zapewnić oczekiwanej kontroli napadów lub jest źle tolerowany przez pacjenta, wówczas należy zastosować monoterapię innym lekiem przeciwpadaczkowym z grupy I rzutu. Zmianę leków należy przeprowadzić poprzez stopniowe zwiększanie dawki nowego leku, aż do dawki skutecznej, a następnie również stopniowe wycofanie pierwszego leku.

Preparaty przeciwpadaczkowe dzieli się umownie na leki tzw. podstawowe oraz leki nowej generacji. Do leków podstawowych tj. takich, które zostały wprowadzone do lecznictwa przed 1990 rokiem należą: fenobarbital, prymidon, fenytoina, karbamazepina, kwas i sole kwasu walproinowego, które stanowią leki pierwszego rzutu.

Do leków nowej generacji zaliczono: wigabatrynę, gabapentynę, lamotryginę, lewetiracetam, okskarbazepinę, tiagabinę i topiramat. Jak podkreślono w wytycznych preparaty te mają korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne i charakteryzują się mniejszą toksycznością narządową. W Polsce stosuje się je na ogół w terapii wspomagającej, jako drugi lek; jeżeli jednak leczenie dwoma lekami przynosi dobre efekty kliniczne, można wycofać lek podstawowy, pozostawiając leczenie jedynie preparatem nowej generacji. Zaktualizowane wytyczne poszerzyły grupę leków I rzutu o leki nowej generacji, takie jak lamotrygina i okskarbazepina.

W niniejszych wytycznych z 2011 roku, **Polskie Towarzystwo Neurologiczne rekomenduje stosowanie retygabiny w II rzucie leczenia padaczki** w polskich warunkach klinicznych, w sytuacji, gdy terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji. Wówczas należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie

jak fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, **retigabinę** czy lakozamid. Takie podejście wynika z obserwacji klinicznych, że **każdy nowy lek, którego pacjent jeszcze nie stosował, o innowacyjnym mechanizmie działania i korzystnym profilu bezpieczeństwa stwarza szanse na uzyskanie poprawy u około 15-20% pacjentów z grupy lekoopornych, co w Polsce może odpowiadać liczbie około 20-26 tysięcy chorych**. Polskie Towarzystwo Neurologiczne zwraca również uwagę na **innowacyjny mechanizm działania retigabiny, w oparciu o aktywację kanałów potasowych**, co może stanowić interesującą alternatywę dla innych leków przeciwpadaczkowych [97].

Zaktualizowane wytyczne podkreślają również istotną rolę terapii zindywidualizowanej, która pozwoli dostosować lek do indywidualnego profilu pacjenta, biorąc pod uwagę jego wiek, płeć, choroby współistniejące i wynikające z tego faktu leczenie oraz skłonność do reakcji idiosynkrazji, tym bardziej, że niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą nawet nasilać poszczególne typy napadów [97].

2.10.2. Wytyczne Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (*International League Against Epilepsy*) [11]

W 2006 roku Komisja Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej opublikowała wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych, a szczególnie rozpoczynania terapii u chorych z padaczką. Analiza została oparta o dostępne w bazach *Medline*, *Current Contents* i *Cochrane Library* artykuły publikowane od 1940 do lipca 2005 roku. Ocena objęła 50 randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych oraz 7 metaanaliz.

Jedynie cztery odnalezione randomizowane badania kliniczne charakteryzowały się najwyższą tj. I klasą wiarygodności, dwa badania określono jako klasy II, natomiast pozostałe charakteryzowały się III klasą wiarygodności, zgodnie z gradacją dowodów naukowych.

W przeprowadzonej analizie nie wyszczególniono wytycznych dotyczących leczenia padaczki lekoopornej.

Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności terapii napadów padaczkowych o charakterze częściowym u pacjentów dorosłych, dzieci oraz osób w starszym wieku wykazały:

- w bardzo nielicznych randomizowanych badaniach klinicznych o poziomie wiarygodności klasy I lub II stwierdzono skuteczność kliniczną monoterapii karbamazepiną oraz fenytoiną w leczeniu pierwszego rzutu napadów częściowych, a także w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki u pacjentów dorosłych (siła zaleceń – A; leki przeciwpadaczkowe o udokumentowanej skuteczności w monoterapii w pierwszym rzucie leczenia),

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- na podstawie dostępnych doniesień naukowych o poziomie wiarygodności klasy II rekomenduje się stosowanie walproinianów w monoterapii pierwszego rzutu u dorosłych z nowo zdiagnozowaną padaczką oraz nieleczonymi wcześniej napadami częściowymi (siła zaleceń – B; leki przeciwpadaczkowe o prawdopodobnej (ang. *probably*) skuteczności w monoterapii w pierwszym rzucie leczenia),
- na podstawie dostępnych doniesień naukowych o poziomie wiarygodności klasy III określono, że wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina oraz topiramát wykazują korzystny efekt kliniczny w monoterapii u chorych z napadami częściowymi oraz u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką (siła zaleceń – C; leki przeciwpadaczkowe o prawdopodobnej (ang. *possibly*) skuteczności w monoterapii w pierwszym rzucie leczenia).

Ponadto, na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego o poziomie wiarygodności klasy III stwierdzono, że klobazam i prymidon mogą wykazywać potencjalną skuteczność w leczeniu pierwszego rzutu nowo zdiagnozowanej padaczki lub napadów częściowych (siła zaleceń – D; leki przeciwpadaczkowe o potencjalnej (ang. *potentially*) skuteczności w monoterapii w pierwszym rzucie leczenia).

W wytycznych podkreślono również, że brak jest lub istnieje zbyt mało wiarygodnych dowodów naukowych, aby móc oszacować efektywność monoterapii takimi preparatami jak: acetazolamid, beklamid, klorazepat, diazepam, etosuksymid, felbamat, lewetiracetam, lorazepam, mefenytolina, pregabalina, progabid, tiagabina oraz zonisamid w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki lub częściowych napadów padaczkowych u pacjentów dorosłych (siła zaleceń – E; brak randomizowanych badań umożliwiających ocenę skuteczności leku przeciwpadaczkowego w monoterapii w pierwszym rzucie leczenia).

Tabela 9. Podsumowanie wytycznych Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej w zakresie leczenia osób dorosłych [11].

Typ napadów padaczkowych	Zalecenia
Dorośli z napadami	Siła zaleceń A: karbamazepina, fenytoina

częściowymi	Siła zaleceń B: walproiniany Siła zaleceń C: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, topiramát
Chorzy w wieku podeszłym z napadami częściowymi	Siła zaleceń A: gabapentyna, lamotrygina Siła zaleceń B: brak Siła zaleceń C: karbamazepina
Dorośli z uogólnionymi drgawkami toniczno-klonicznymi	Siła zaleceń A: brak Siła zaleceń B: brak Siła zaleceń C: karbamazepina, lamotrygina, okskarbazepina, fenytoina, topiramát, walproiniany, barbiturany

Podsumowując, w odniesieniu do trzech typów napadów padaczkowych oceniane leki przeciwpadaczkowe stosowane w monoterapii charakteryzowały się najwyższym poziomem wiarygodności oraz stopniem rekomendacji A lub B tj. w przypadku częściowych napadów padaczkowych:

- u dorosłych (karmamazepina, fenytoina – A, walproiniany – B),
- u pacjentów w podeszłym wieku (gabapentyna, lamotrygina – A).

W niniejszych wytycznych z 2006 roku nie uwzględniono dokładnej pozycji retygabiny w leczeniu padaczki, ponieważ została ona dopuszczona do obrotu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dopiero w 2010 roku [25]. Do tej pory (stan na 3.03.2012) Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa nie wydała bardziej aktualnych wytycznych w zakresie leczenia padaczki [3].

2.10.3. Wytyczne *American Academy of Neurology (ANN)* oraz *American Epilepsy Society (AES)* [29], [30]

W 2004 roku opublikowany został raport opracowany przez *Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology* oraz *American Epilepsy Society*, dotyczący leczenia padaczki nowo zdiagnozowanej [29] oraz padaczki lekoopornej [30] (obecnie raport jest na etapie aktualizacji).

Leczenie u chorych z nowo rozpoznaną padaczką można rozpocząć za pomocą standardowego leku przeciwpadaczkowego, takiego jak: karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy lub fenobarbital, albo leku przeciwpadaczkowego nowej generacji, takiego jak: lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina lub topiramát. Wybór leku przeciwpadaczkowego zależy od indywidualnych cech każdego chorego (siła zaleceń A; udokumentowane skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji) [27], [29].

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Celem drugiej części raportu [30] była ocena danych naukowych dotyczących skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania siedmiu leków przeciwpadaczkowych nowej generacji tj. gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny, lewetiracetamu i zonisamidu w leczeniu dzieci i dorosłych z lekooporną padaczką częściową lub uogólnioną, a także opracowanie praktycznych wytycznych postępowania, dotyczących procedur diagnostycznych i sposobów leczenia. Zespół autorów składający się z 23 członków towarzystw dokonał analizy dostępnych danych naukowych na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa od 1987 roku do marca 2003 roku.

Do analizy zakwalifikowano wszystkie odnalezione artykuły dotyczące wymienionych leków nowej generacji oraz klinicznych zagadnień ich skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji lub sposobu stosowania. Do przeglądu włączono badania, które dotyczyły wyłącznie ludzi, przedstawiały wyniki badań z randomizacją, badań kohortowych, kliniczno-kontrolnych, obserwacyjnych lub stanowiących opis serii przypadków.

Uzyskano łącznie 1462 artykuły: 240 na temat gabapentyny, 433 lamotryginy, 244 topiramatu, 17 lewetiracetamu, 212 okskarbazepiny, 177 tiagabiny i 146 zonisamidu. Informacje niezbędne do ustalenia stopnia wiarygodności danych uzyskano z 353 artykułów: w 91 omawiano gabapentynę, 63 lamotryginę, 65 topiramatu, 46 tiagabinę, 45 okskarbazepinę, 33 zonisamid i 11 lewetiracetam [30]. Odnalezione badania kliniczne klasyfikowano pod względem wiarygodności danych.

Wszystkie oceniane leki nowej generacji zastosowane w terapii skojarzonej okazały się skuteczne u chorych na lekooporną padaczkę częściową. Chociaż analizowane badania kliniczne były podobne pod względem metodyki, uzyskanych w nich wyników nie da się porównać, nie można zatem ustalić względnej skuteczności poszczególnych preparatów. Przyczyną tego jest zróżnicowanie badanych populacji, o czym świadczą różne odsetki chorych, którzy odnotowali poprawę w grupach otrzymujących aktywne placebo. Należy również zwrócić uwagę, że niektóre leki nie były stosowane w maksymalnych dawkach, inne zaś stosowano w dawkach przekraczających optymalne, na co wskazuje częste występowanie działań niepożądanych i duży odsetek chorych przedwcześnie kończących udział w próbach klinicznych [30].

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

leczenie napadów częściowych. Gabapentyna, lamotrygina, tiagabina, topiramát, okskarbazepina i zonisamid są skuteczniejsze w większych dawkach.

Zalecenie (siła zalecenia – A; udokumentowane skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji): uzasadnione jest stosowanie gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny, lewetiracetamu lub zonisamidu w ramach terapii skojarzonej u chorych na lekooporną padaczkę częściową [30].

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

- lamotrygina w dawce 500 mg na dobę jest skuteczniejsza niż kwas walproinowy w dawce 1000 mg na dobę, zatem w tej dawce jest skuteczna w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej,
- okskarbazepina jest skuteczna w dawce 2400 mg na dobę w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej,
- topiramát jest skuteczny w dawce 1000 mg na dobę w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej [30].

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

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

Podsumowanie zaleceń odnośnie monoterapii lekoopornych napadów padaczkowych o charakterze częściowym:

1. W monoterapii lekoopornej padaczki częściowej można stosować okskarbazepinę i topiramát (siła zalecenia – A; udokumentowane skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji).
2. W monoterapii lekoopornej padaczki częściowej można stosować lamotryginę (siła zalecenia – B; kategorię zmniejszono z powodu dużej liczby chorych, którzy przedwcześnie ukończyli badanie; prawdopodobnie (ang. *probably*) skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji).
3. Nie ma wystarczających danych uzasadniających stosowanie gabapentyny, lewetiracetamu, tiagabiny lub zonisamidu w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej (siła zalecenia – U; brak odpowiednich danych lub sprzeczne dane uniemożliwiające wykazanie skuteczności leku) [30].

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Dane wskazujące na skuteczność nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczek uogólnionych są znacznie mniej liczne niż w przypadku padaczek częściowych. Większość dostępnych danych pochodzi z badań bez grupy kontrolnej, z opisów pojedynczych lub serii przypadków. Wyniki badań dotyczących lekoopornej padaczki pierwotnie uogólnionej były poddane szczegółowej dyskusji, ponieważ do udziału w nich dopuszczano chorych bez uogólnionych zmian w zapisie EEG, a w większości badań uczestniczyli pacjenci, u których stwierdzono prawidłowy zapis EEG. Nie można zatem wykluczyć, że u niektórych z tych chorych występowały w rzeczywistości wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne.

Ponieważ u większości chorych na idiopatyczną padaczkę uogólnioną napady można łatwo opanować za pomocą odpowiedniego leku, przypadki lekooporności zdarzają się rzadko.

Podsumowując, wyniki badań dotyczących skuteczności leczenia uogólnionej, idiopatycznej i lekoopornej padaczki wykazały, że:

- topiramát w dawce 6 mg/kg masy ciała na dobę jest skutecznym w zwalczaniu lekoopornych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych i/lub innych typów napadów,
- gabapentyna w dawce 1200 mg na dobę nie jest skuteczna w zwalczaniu opornych na leczenie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u chorych na padaczkę idiopatyczną lub objawową uogólnioną [30].

Nie przeprowadzono jak dotąd badań, które dostarczyłyby jednoznacznych danych na temat skuteczności innych nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki uogólnionej.

Zalecenia:

1. Topiramát może być stosowany w leczeniu lekoopornych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych i dzieci (siła zalecenia – A; udokumentowane skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji).
2. Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecać stosowanie gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, tiagabiny, lewetiracetamu lub zonisamidu w leczeniu lekoopornych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych (siła zalecenia – U; brak odpowiednich danych lub sprzeczne dane uniemożliwiające wykazanie skuteczności leku) [30].
3. W leczeniu napadów powodujących upadki w przebiegu zespołu Lennox-Gastauta można zastosować topiramát lub lamotryginę (siła zalecenia – A; udokumentowane skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji).

Tabela 10. Posumowanie wytycznych *American Academy of Neurology (AAN)* oraz *American Epilepsy Society (AES)* w odniesieniu do stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych u dorosłych (siła zaleceń A lub B;

odpowiednio: udokumentowane lub prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji) [72].

Lek	Nowo rozpoznana padaczka z napadami częściowymi lub mieszanymi - monoterapia	Padaczka lekooporna			
		Częściowa		Uogólniona	
		Terapia wspomagająca	Monoterapia	Idiopatyczna	Objawowa
Gabapentyna	Tak*	Tak	Nie	Nie	Nie
Lamotrygina	Tak*	Tak	Tak	Nie	Tak
Lewetiracetam	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Okskarbazepina	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Tiagabina	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Topiramát	Tak*	Tak	Tak*	Tak#	Tak
Zonisamid	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie

* Lek nie jest zarejestrowany przez FDA do stosowania w tym wskazaniu. # Tylko uogólnione napady toniczno-kloniczne.

W niniejszych wytycznych z 2004 roku nie uwzględniono dokładnej pozycji retygabiny w leczeniu padaczki, ponieważ została ona dopuszczona do obrotu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dopiero w 2010 roku [25]. Do tej pory *American Academy of Neurology* (AAN) oraz *American Epilepsy Society* (AES) nie wydały bardziej aktualnych wytycznych w zakresie leczenia padaczki. Obecnie trwają prace mające na celu aktualizację zaleceń w tym zakresie (stan na 3.03.2012) [76], [77].

2.10.4. Wytyczne *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) [31], [32], [95], [154]

National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) opracował wytyczne postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego w padaczce opublikowane w 2004 roku i następnie zaktualizowane w 2006 roku oraz w styczniu 2011 [31], [32], [95] i 2012 roku [154].

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

W wytycznych rekomenduje się zindywidualizowane leczenie pacjentów za pomocą leków przeciwpadaczkowych z uwzględnieniem: rodzaju napadów, zespołu epileptycznego, stosowanych leków, współistniejących schorzeń, trybu życia oraz wyboru pacjenta, jego rodziny i/lub lekarza.

Agencja NICE zaleca stosowanie nowych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii. W przypadku braku skuteczności monoterapii określonym lekiem, rekomenduje się rozpoczęcie leczenia innym preparatem z tej grupy w ramach monoterapii.

W leczeniu I rzutu nowo zdiagnozowanej padaczki zaleca się stosowanie karbamazepiny, lamotryginy. Lewetiracetam nie jest rekomendowany ze względu na wysokie koszty leczenia. Stosowanie lewetiracetamu, okskarbazepiny lub kwasu walproinowego jest wskazane jeśli wyżej wymienione leki okażą się nieskuteczne lub nietolerowane. Jeśli pierwszy zastosowany lek przeciwpadaczkowy jest nieskuteczny należy zaproponować jeden z 5 wymienionych leków jako leczenie alternatywne.

Wytyczne NICE podkreślają, że rozpoczęcie terapii skojarzonej powinno być rozważane w przypadku, gdy kolejne próby prowadzenia leczenia jednym preparatem okazują się nieskuteczne w odniesieniu do uzyskania długich remisji napadów padaczkowych.

Rozpoczęcie leczenia wspomagającego należy rozważyć w przypadku, gdy leczenie drugim lekiem przeciwpadaczkowym jest nieskuteczne.

W terapii skojarzonej padaczki lekoopornej zaleca się stosowanie karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, kwasu walproinowego lub topiramatu, jeśli leczenie I rzutu okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane. W przypadku gdyby terapia skojarzona była nieskuteczna lub źle tolerowana można rozważyć leczenie: eslikarbazepiną, lakozamidem, fenobarbitem, fenytoiną, pregabalina, tiagabiną, wigabatryną lub zonisamidem.

U dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, powinna być brana pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji ze środkami antykoncepcyjnymi, a także ewentualnej teratogenności niektórych preparatów, a decyzja o podjęciu terapii jakimikolwiek lekami przeciwpadaczkowymi powinna być rozważana indywidualnie w oparciu o bilans korzyści i ryzyka. Szczególną ostrożność zaleca się przy stosowaniu kwasu walproinowego w dawce przekraczającej 800 mg na dobę. W przypadku leków przeciwpadaczkowych nowej generacji dane dotyczące ich potencjalnej teratogenności są ograniczone.

Przedstawiony w niniejszym wytycznym raport, zawierał wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z randomizacją oraz przeglądy systematyczne i meta-analizy, dotyczące oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych w porównaniu do aktywnego placebo, klasycznych leków przeciwpadaczkowych, a także innych preparatów tzw. nowej generacji. Do przeglądu włączono ponadto wyniki badań nierandomizowanych, w przypadku gdy nie odnaleziono badań randomizowanych. Większość z analizowanych prób klinicznych dotyczyła zastosowania ww. preparatów w monoterapii w porównaniu do leków klasycznych lub nowych leków przeciwpadaczkowych, a do badań włączono głównie pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką, napadami częściowymi lub padaczką uogólnioną, ze względu na ich najczęstsze występowanie.

W prawie wszystkich badaniach klinicznych porównanie skuteczności klinicznej klasycznych leków przeciwpadaczkowych z nowymi preparatami wskazało na brak pomiędzy nimi statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych, a także w ocenie czasu do wystąpienia pierwszego napadu od rozpoczęcia terapii.

Jak zaznaczono w wytycznych, podstawową korzyścią kliniczną wynikającą ze stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych była poprawa jakości życia chorych, jakkolwiek jedynie w 9 z 19 badań porównujących efekty kliniczne klasycznych i nowych leków przeciwpadaczkowych oceniano wpływ zastosowanej terapii na jakość życia. Sześć badań klinicznych dotyczyło zastosowania lamotryginy w porównaniu z karbamazepiną, fenytoiną oraz innymi preparatami wskazanymi przez lekarza prowadzącego. Do trzech badań włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką, do dwóch kolejnych - chorych z padaczką lekooporną, natomiast jedno badanie dotyczyło chorych zarówno z padaczką lekooporną, jak i nowo zdiagnozowaną.

W najnowszych wytycznych praktyki klinicznej z 2012 roku [154] podkreślono również, że NICE wydał rekomendacje dotyczące stosowania retygabiny jako alternatywnej opcji leczenia wspomagającego w przypadku dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarmazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane [53] (rekomendacje te zostały omówione w rozdz. 7.3. niniejszego opracowania).

2.10.5. Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* [34]

Niniejsze wytyczne oparte na dowodach naukowych, opublikowane w 2003 roku (aktualizacja 2004 i 2007 rok), odnoszą się do zaleceń w zakresie diagnostyki i leczenia padaczki u osób dorosłych. Część poświęcona leczeniu dotyczy zaleceń uwzględniających: wstępną terapię lekami przeciwpadaczkowymi, leczenie padaczki lekoopornej, leczenie stanu padaczkowego, leczenie

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

napadów prowokowanych, jak również leczenie osób z niesprawnością intelektualną, którzy chorują na padaczkę.

Leczenie przeciwpadaczkowe powinno być wdrożone po pełnej diagnostyce, obserwacji i ocenie zespołu padaczkowego. Decyzję o leczeniu przeciwpadaczkowym powinien podjąć epileptolog wspólnie z pacjentem, którego poinformowano o istocie choroby, celowości leczenia, spodziewanych efektach, działaniach niepożądanych i ewentualnych zagrożeniach (siła zalecenia – B; w oparciu o wyniki przeglądów systematycznych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych lub ekstrapolacji wyników metaanaliz, przeglądów systematycznych lub badań randomizowanych).

Leki przeciwpadaczkowe powinny zostać wdrożone, jeżeli pierwszy napad padaczkowy toniczno-kloniczny:

- był poprzedzony występującymi wcześniej napadami mioklonicznymi bądź częściowymi, bądź napadami typu „*absence*” (siła zalecenia – B),
- zapis EEG wykazuje zmiany w postaci wyładowań napadowych (siła zalecenia – B),
- pacjent ma wrodzone uszkodzenia neurologiczne (siła zalecenia – B),
- pacjent nie akceptuje ryzyka powtórnego napadu (siła zalecenia – D; w oparciu o wyniki opisów przypadku lub opisów serii przypadków lub opinii ekspertów lub ekstrapolację wyników badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych).

Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki rozpoczyna się podaniem jednego leku (monoterapia) we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej, w okresie kilku dni lub tygodni zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego leku. W takich przypadkach zalecana jest monoterapia lekami klasycznymi, takimi jak: karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, a także lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina lub topiramata (siła zalecenia – A; w oparciu o wyniki meta-analizy, przeglądu systematycznego lub badań randomizowanych). W napadach częściowych i wtórnie uogólnionych lekami pierwszego rzutu są: karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina i okskarbazepina (siła zalecenia – A). W napadach pierwotnie uogólnionych oraz wtedy, gdy istnieją wątpliwości, co do typu napadów i klasyfikacji zespołu padaczkowego, zalecana jest lamotrygina i kwas walproinowy (siła zalecenia – A).

W wytycznych SING podkreślono, że brak uzyskania odpowiedzi na zastosowanie właściwych leków przeciwpadaczkowych powinien skłonić do przeprowadzenia ponownej diagnozy padaczki oraz właściwego doboru i prawidłowego podawania zalecanych leków przeciwpadaczkowych (siła zalecenia – C; w oparciu o wyniki badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych lub ekstrapolację wyników przeglądów systematycznych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych).

Wytyczne SIGN zalecają ponadto rozważenie rozpoczęcia terapii skojarzonej w przypadku, gdy leczenie lekami przeciwpadaczkowymi pierwszego i drugiego rzutu nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub gdy lek podstawowy jest dobrze tolerowany oraz istotnie poprawia kontrolę napadów padaczkowych, jednak okazuje się nieskuteczny przy maksymalnej jego dawce w zakresie ustąpienia napadów padaczkowych (siła zalecenia – A).

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

W niniejszych wytycznych SIGN nie uwzględniono dokładnej pozycji retygabiny w leczeniu padaczki, ponieważ jest ona lekiem nowym, który w dniu 28 marca 2011 roku został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [37], [38]. Ponadto nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych SIGN w zakresie leczenia padaczki u osób dorosłych (stan na 3.03.2012 roku) [75].

2.10.6. Wytyczne *Singapore Ministry of Health* [35]

Wytyczne *Singapore Ministry of Health* zostały opublikowane w 2007 roku. Są one odzwierciedleniem zaleceń praktyki klinicznej opracowanych przez *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) [31] oraz *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [34], w związku z powyższym nie będą ponownie omawiane w ramach niniejszego opracowania.

W niniejszych wytycznych (tak jak w wytycznych NICE, SIGN) nie uwzględniono dokładnej pozycji retygabiny w leczeniu padaczki. Ponadto, odnalezione wytyczne są najbardziej aktualnymi wytycznymi w tym zakresie, opracowanymi przez *Singapore Ministry of Health*.

2.10.7. Wytyczne *Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé* (ANAES), *Federation Francaise de Neurologie* (FFN) i *Ligue Francaise Contre L'Epilepsie* (LFCE) [98]

Francuskie wytyczne opracowane przez *Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé* (ANAES), *Federation Francaise de Neurologie* (FFN) i *Ligue Francaise Contre L'Epilepsie* (LFCE) 3-4 marca 2004 roku dotyczą postępowania terapeutycznego w napadach częściowych, lekoopornych [98].

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Opracowana w niniejszych wytycznych definicja padaczki lekoopornej obejmuje następujące aspekty: utrzymywanie się napadów padaczkowych, udokumentowaną diagnozę padaczki, określoną częstość napadów lub ich nasilenia, stosowanie się pacjenta do zaleceń, chorobę trwającą co najmniej 2 lata, prawidłowo leczoną za pomocą leków przeciwpadaczkowych.

Wytyczne zalecają:

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

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

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

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

Aktualnie we Francji dostępne są następujące leki przeciwpadaczkowe:

- I generacji: fenobarbital i fenytoina,
- II generacji: karbamazepina, walproiniany, benzodiazepiny,

- III generacji: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, tiagabina, topiramát, lewetiracetam, okskarbazepina.

W niniejszych wytycznych ANAES, FFN i LFCE nie uwzględniono dokładnej pozycji retygabiny w leczeniu padaczki, ponieważ jest ona lekiem nowym, który w dniu 28 marca 2011 roku został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [37], [38]. Ponadto, nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych na stronach internetowych HAS w zakresie leczenia padaczki u osób dorosłych (stan na 3.03.2012 roku) [131].

2.10.8. Podsumowanie

Jak podkreślono w opracowaniu oceniającym rekomendacje różnych narodowych organizacji dotyczących leczenia padaczki u dorosłych i opublikowanych w okresie od stycznia 2000 do czerwca 2005 roku, za najbardziej przydatne dla klinicystów uznane zostały rekomendacje AAN/ASE, SIGN, NICE oraz ANAES/FFN/LFCE. Powyższe standardy i rekomendacje, w części dotyczącej leczenia padaczki u dorosłych, pomocne są w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia, zmianie stosowanych leków, odstawieniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia padaczki w szczególnych sytuacjach (np. ciąża, osoby w starszym wieku) [27]. Stanowią one również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w innych krajach, w tym również w Polsce czy Singapurze (wytyczne *Singapore Ministry of Health*).

Wytyczne: *American Academy of Neurology (ANN)*/ *American Epilepsy Society (AES)* oraz *National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* oraz *Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)*/ *Federation Francaise de Neurologie (FFN)*/ *Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE)* różnią się rodzajem i mocą zaleceń. W przypadku wszystkich opracowań zalecenia dotyczą osobno leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką i pacjentów z padaczką przewlekłą (padaczką lekooporną).

Jak dotąd w żadnych z analizowanych zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej nie określono pozycji retygabiny w leczeniu padaczki. Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż retygabina jest lekiem nowym, który w 2010 roku został dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [25], a 28 marca 2011 roku został dopuszczony przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) do obrotu na terenie Unii Europejskiej [37], [38]. Mimo tej krótkiej obecności w terapii jednak **wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zaktualizowane w 2011 roku, zalecają terapię padaczki lekoopornej za pomocą retygabiny podawanej w II rzucie leczenia, w sytuacji gdy terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji** [97]. Warto również podkreślić, że NICE wydał rekomendacje dotyczące stosowania retygabiny jako opcji leczenia wspomagającego w

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

przypadku dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, o których wspomniano w wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez tę Agencję w 2012 roku [154]. Ponadto, w wytycznych amerykańskich (ANN/AES) nie uwzględniono wigabatryny.

Polskie zalecenia kliniczne, analogicznie do światowych wytycznych podkreślają, że leczenie padaczki należy rozpocząć od podania jednego leku, początkowo w małej dawce, dochodząc do dawki optymalnej w okresie kilku dni lub tygodni – zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego danego leku [28], [97]. U pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką częściową [29] wytyczne AAN/AES zalecają rozpoczęcie terapii lekiem klasycznym lub lamotryginą, gabapentyną, okskarbazepiną lub topiramatem (siła zaleceń A: leki uznane za skuteczne), w zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta. Podobnie SIGN rekomenduje rozpoczęcie terapii po pełnej diagnostyce, obserwacji i ocenie zespołu padaczkowego na podstawie wspólnej decyzji epileptologa oraz pacjenta (siła zalecenia – B). Zalecana jest monoterapia lekami klasycznymi, takimi jak: karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, a także lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina lub topiramat (siła zalecenia – A). W napadach częściowych i wtórnym uogólnionych lekami pierwszego rzutu są: karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina i okskarbazepina (siła zalecenia – A). W napadach pierwotnie uogólnionych oraz wtedy, gdy istnieją wątpliwości, co do typu napadów i klasyfikacji zespołu padaczkowego, zalecana jest lamotrygina i kwas walproinowy (siła zalecenia – A) [34]. Natomiast, wytyczne NICE proponują leczenie w I rzucie karbamazepiną, lamotryginą, okskarbazepiną lub walproinianami [32], [95]. Wytyczne ANAES/FFN/LFCE również rekomendują leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki w napadach częściowych za pomocą monoterapii z zastosowaniem karbamazepiny lub walproinianów, w dalszej kolejności fenobarbitalem lub fenytoiną [98].

W Polsce leki nowej generacji: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina i topiramat, stosuje się na ogół w terapii wspomagającej, jako drugi lek. Jeżeli jednak leczenie dwoma lekami przynosi dobre efekty kliniczne, można wycofać lek podstawowy, pozostawiając leczenie jedynie preparatem nowej generacji [28], [97]. W odniesieniu do leczenia padaczki lekoopornej, pomimo licznych ograniczeń analizowanych badań, ANN/AES zaleca stosowanie okskarbazepiny i topiramatu (siła zaleceń A: lek uznany za skuteczny) oraz lamotryginy (siła zaleceń B: lek prawdopodobnie skuteczny) w monoterapii. Natomiast, brak jest wystarczających dowodów, aby rekomendować stosowanie gabapentyny, lewetiracetamu, tiagabiny i zonisamidu w monoterapii. Ponadto, w terapii skojarzonej lekoopornych napadów częściowych rekomenduje się (siła zaleceń A) stosowanie: gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny, lewetiracetamu lub zonisamidu [30]. Wytyczne NICE rekomendują stosowanie w terapii skojarzonej padaczki lekoopornej

karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, kwasu walproinowego lub topiramatu. W przypadku, gdyby terapia skojarzona była nieskuteczna lub źle tolerowana można rozważyć leczenie: eslikarbazepiną, lakozamidem, fenobarbitalem, fenytoiną, pregabaliną, tiagabiną, wigabatryną lub zonisamidem [32], [95], [154]. W lekoopornej padaczce uogólnionej wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie u dorosłych topiramatu (siła zaleceń A) [30]. Z kolei wytyczne SIGN podkreślają, że wybór leków przeciwpadaczkowych stosowanych w terapii skojarzonej powinien być odpowiednio dopasowany do rodzaju napadów padaczkowych, jak również ograniczać się do podania 2, maksymalnie 3 leków przeciwpadaczkowych. W leczeniu padaczki lekoopornej, ogniskowej zaleca się stosowanie: wigabatryny, lamotryginy, gabapentyny, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny oraz lewetiracetamu. W leczeniu padaczki lekoopornej, uogólnionej szerokie spektrum działania wykazują takie leki przeciwpadaczkowe jak: lamotrygina, topiramatu, lewetiracetam, walproinian sodu. Klonazepam może być stosowany w przypadku napadów mioklonicznych. Z kolei leki starszej generacji (klobazam, acetazolamid) wykazują skuteczność w leczeniu napadów uogólnionych, idiopatycznych oraz napadów ogniskowych, w przypadku kiedy inne leki przeciwpadaczkowe zawiodły [34]. Wytyczne francuskie zalecają stosowanie w terapii padaczki lekoopornej leczenie skojarzone dwoma lekami przeciwpadaczkowymi, jednak nie podano konkretnych kombinacji leków, ponieważ uznano, że w przypadku skojarzeń leków, dane są niewystarczające, aby pozwolić na uprzywilejowanie jednej określonej kombinacji leków. Ponadto, wytyczne odradzają stosowania więcej niż 2 leków przeciwpadaczkowych jednocześnie [98].

Autorzy wszystkich zaleceń praktyki klinicznej podkreślają konieczność przeprowadzenia dalszych standaryzowanych badań, dających podstawę do opracowania wytycznych opartych na dowodach w przypadku specjalnych grup populacyjnych m.in. u kobiet w wieku rozrodczym, u osób z trudnościami w uczeniu się i u osób starszych.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

3. Analizowana populacja

Populację docelową w ramach niniejszej analizy, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (retygabina, Trobalt®), stanowią dorośli pacjenci w wieku 18 lat i więcej z padaczką lekooporną (leczenie wspomagające napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia) [38], [39], u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany.

Organicznie populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej do pacjentów, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) wynika z proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., sposobu refundacji ocenianej technologii lekowej (por. rozdział 8.).

4. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi podawanie preparatu Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*), u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z padaczką lekooporną (napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia), u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

W dniu 28 marca 2011 roku Komisja Europejska wydała decyzję rejestracyjną, autoryzującą wprowadzenie przez firmę Glaxo Group Limited preparatu Trobalt® do obrotu w całej Unii Europejskiej [38], [71].

Informacje dotyczące charakterystyki produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania.

Specyfika ocenianej interwencji

Warto podkreślić, że skuteczność produktu leczniczego Trobalt® wyraźnie wykazano **w badaniach klinicznych (randomizowane badania kliniczne 205, 301, 302), przeprowadzonych głównie na populacji pacjentów z ciężką postacią padaczki lekoopornej** (częstotliwość miesięczna napadów padaczkowych wynosiła średnio od 8 do 12 napadów w ciągu 28 dni), **trwającą średnio 22 lata**. Pod względem rodzajów napadów, 86% pacjentów włączonych do głównych badań klinicznych cierpiało na złożone napady częściowe, 33% na proste napady częściowe z wtórnym uogólnieniem w 35% przypadków. Ponadto, pacjenci włączeni do badań klinicznych (badanie 301 oraz badanie 302) dotknięci byli padaczką lekooporną przez okres co najmniej 2 lat zgodnie z kryteriami włączenia do badania. **Większość pacjentów (76,6%) otrzymywała już wcześniej co najmniej dwa inne leki przeciwpadaczkowe, do których dołączono retygabinę lub aktywne placebo, a w przypadku około 1/3 pacjentów nawet 3 inne leki przeciwpadaczkowe (w badaniach 301 i 302 odpowiednio 27% i 40% pacjentów)**. Najczęściej stosowanym lekiem przeciwpadaczkowym była karbamazepina (51,5%) a następnie lamotrygina (27%), kwas walproinowy (24%), topiramet (17,2%), lewetiracetam (15,1%), fenytoina (12,4%) i okskarbazepina (12%). **Pomimo, istniejącego arsenału leków przeciwpadaczkowych stosowanych w badaniach klinicznych dotyczących retygabiny przed jej podaniem, leki te nadal nie umożliwiały całkowitej kontroli choroby** [60], [96], [139]. Z tego względu najlepiej jest udokumentowana skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny w III rzucie leczenia.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Ponadto, analiza skuteczności klinicznej retygabiny na bazie ogólnie przyjętych kryteriów oceny w ramach rozwoju badań dotyczących leków skojarzonych - zwłaszcza procentu odpowiedzi na leczenie w okresie podtrzymującym badania (12 tygodni) wykazała istotną różnicę względem placebo stosowanym w skojarzeniu z trwającym już leczeniem przeciwpadaczkowym ze wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie na poziomie 38,6% dla retygabiny w dawce 600 mg/dobę oraz 47% dla dobowej dawki retygabiny 900 mg/dobę vs 18,9% w grupie otrzymującej aktywne placebo [60]; z kolei w grupie otrzymującej retygabinę w dawce 1200 mg odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 56% względem 22,6% w grupie aktywnego placebo [60]. Na uwagę zasługuje również fakt, że **odsetek pacjentów, którzy uwolnili się od napadów padaczkowych po podaniu retygabiny w fazie leczenia podtrzymującego jest jednym z najwyższych zaobserwowanych od czasu wprowadzenia do terapii lewetiracetamu** (Opinia Komisji Transparentności z dnia 7 lutego 2001). **Retygabina wykazywała skuteczność nawet wśród pacjentów, wśród których stosowano najnowsze leki (lakoamid, eslikarbazepina, zonisamid, pregabalina) [60], [97].** Dla produktu leczniczego Trobalt® odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych wynosił odpowiednio dla dawek 600 mg i 900 mg: 3,2% i 4,7% w porównaniu do 1,2% w grupie otrzymującej aktywne placebo [60] oraz **7,6%** dla dawki 1200 mg /dobę w porównaniu do 1,5% w grupie aktywnego placebo [60]. Jak widać różnica ta jest znacząca, biorąc pod uwagę profil pacjentów włączonych do badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną retygabiny: padaczka oporna na leczenie, padaczka starcza, polipragmazja, duża częstotliwość napadów padaczkowych.

Skuteczność retygabiny stosowanej w kluczowych badaniach została potwierdzona również w ich kontynuacjach (badania 212, 303 oraz 304). **Na podstawie tych badań można stwierdzić, że długotrwałe stosowanie retygabiny jest skuteczne i bezpieczne dla chorych**, ponieważ wykazano, że lek zwiększa prawdopodobieństwo co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych u ponad 50% badanych oraz wpływa na wystąpienie co najmniej 6-miesięcznego okresu wolnego od napadów padaczkowych u około 7-8% chorych [60]. Dodatkowo odsetek pacjentów kontynuujących leczenie retygabiną po upływie 12 miesięcy wynosi około 58%, a po 24 miesiącach około 41% [96]. W oparciu o metaanalizę wyników faz otwartych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych [135], można stwierdzić, że retygabina wypada korzystnie na ich tle, ponieważ po upływie roku odsetek pacjentów kontynuujących leczenie gabapentyną wynosił 20-25%, topiramatem lub lamotryginą – 40-60%, a lewetiracetamem 60-75%. Oszacowanie odsetka pacjentów bez napadów padaczkowych, leczonych retygabiną, w okresie 6 miesięcy wyniosło około 10,3%, w ciągu kolejnych 6 miesięcy 12,4% chorych, a po 24 miesiącach 19,1% [96]. W porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych odsetek pacjentów bez napadów w okresie 6 miesięcy wyniósł 13,2% chorych leczonych lewetiracetamem, 16,1% - topiramatem i 4,7% - lamotryginą [135].

Ponadto, schematy leczenia przeciwpadaczkowego uwzględniające podanie produktu leczniczego Trobalt® **wykazują dużą różnorodność**, ponieważ co najmniej 8 leków jest stosowanych w terapii skojarzonej, głównie: karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, kwas walproinowy, topiramet. W przypadku niepowodzenia terapii skojarzonej zaleca się rozważenie włączenia następujących leków: eslikarbazepiny, lakozyd, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny, wigabatryny i zonisamidu [53], [96]. **Niezależnie jednak od rodzaju terapii skojarzonej**, produkt leczniczy Trobalt®, ze swym unikalnym i oryginalnym mechanizmem działania na kanały potasowe, **wykazał istotną skuteczność kliniczną**. Należy również podkreślić, że **retygabina została opracowana w celu leczenia padaczki częściowej w skojarzeniu z już stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi**, przy czym w większości przypadków podaje się więcej niż dwa leki przeciwpadaczkowe [96].

Retygabina cechuje innowacyjny mechanizm działania, odmienny od innych leków przeciwpadaczkowych dotychczas stosowanych, ponieważ oddziałuje ona na kanały potasowe obecne w błonach komórkowych. Kanały potasowe KCNQ (Kv7) należą do grupy kanałów jonowych, bramkowanych napięciem, które odgrywają istotną rolę w kontroli aktywności neuronów i co się z tym wiąże w epileptogenezie. Są one głównymi regulatorami pobudliwości neuronów, ponieważ odpowiadają za proces repolaryzacji, a ich fizjologiczna rola polega na stabilizacji potencjału błonowego neuronów. **Kanały potasowe wiążą retygabinę, która stabilizuje potencjał czynnościowy błony komórkowej, utrzymując kanały w otwartej konformacji i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, tym samym zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym.** Aktualnie znanych jest 5 rodzajów podjednostek kanałów potasowych, występują one w neuronach, z wyjątkiem podjednostki KCNQ1. Podjednostka ta jest charakterystyczna głównie dla komórek mięśnia sercowego. Udokumentowano, że mutacje w obrębie genów kodujących podjednostki kanałów potasowych leżą u podstaw wielu dziedzicznych schorzeń, w tym: łagodnych rodzinnych drgawek u noworodków (ang. *Benign Familial Neonatal Convulsions*; BFNC) - mutacje podjednostek kanałów potasowych KCNQ2 i KCNQ3, głuchoty – mutacje podjednostki kanału KCNQ4 oraz zespołu wydłużonego odstępu QT – mutacje podjednostki kanału KCNQ1 [39], [96], [136], [138], [140].

Dotychczas stosowane leki przeciwpadaczkowe nie oddziałują (lub jedynie w niewielkim stopniu) na funkcjonowanie kanałów potasowych, mimo iż odgrywają one zasadniczą rolę w pobudliwości nerwowej. Natomiast, retygabina wiąże się do podjednostek kanałów potasowych, działając selektywnie głównie na podjednostki KCNQ2 i KCNQ3 kanałów potasowych, nieco słabiej na podjednostki kanałów KCNQ4 i KCNQ5 oraz nie oddziałuje na podjednostkę kanału KCNQ1 obecną w komórkach mięśnia sercowego, gdy jest podawana w zarejestrowanych dawkach leku. Jedynie duże stężenie retygabiny wykazuje aktywność inhibicyjną wobec podjednostki kanału KCNQ1. Ekspresja kanałów KCNQ2 i KCNQ3 jest szczególnie duża w ośrodkowym oraz obwodowym układzie nerwowym i

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

w komórkach mięśni gładkich narządów takich jak: pęcherz moczowy oraz macica. Podjednostki kanału potasowego KCNQ2 i KCNQ3 odpowiadają za prąd M, który ogranicza nadpobudliwość neuronalną, regulując częstotliwość iglic. Osłabienie kontrolnej funkcji prądu M przez zmutowane kanały potasowe przyczynia się do powstawania patologicznych wyładowań. **W badaniach wykazano bezpośredni przyczynowy związek między osłabioną aktywnością kanałów potasowych w mózgu i utratą kontroli nad pobudliwością neuronów, prowadzącą do napadów padaczkowych. Z tego względu wzrost aktywności kanałów potasowych, osiągnięty za pomocą retygabiny, może umożliwić właściwą kontrolę pobudliwości neuronalnej u pacjentów z padaczką [39], [96], [136], [138].**

Podsumowując, ponieważ retygabinę cechuje innowacyjny, specyficzny mechanizm działania, odmienny od innych leków przeciwpadaczkowych - produkt leczniczy Trobalt® jest pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym, który oddziałuje na kanały potasowe neuronów, warunkujące aktywność neuronalną [39], można oczekiwać, że zastosowanie dodatkowego leku wspomagającego lub alternatywnego dla dotychczas stosowanych preparatów przeciwpadaczkowych, o odmiennym mechanizmie działania, zwiększy szansę na skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów leczenie ciężkiej postaci lekoopornej padaczki. Retygabina to lek nowy, zatem istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że szybko pojawi się problem oporności na jego działanie, jak to może mieć miejsce w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, stosowanych już od dłuższego czasu w terapii padaczki [1]. Ponadto, retygabinę można bezpiecznie stosować jako lek wspomagający w terapii skojarzonej, ponieważ jej profil farmakokinetyczny czyni z niej produkt niewchodzący w istotne klinicznie interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi [39]. **Profil tolerancji** produktu leczniczego Trobalt® jest zdominowany przez wpływ na centralny układ nerwowy niewiele różniący się od tego wywieranego przez inne leki przeciwpadaczkowe oraz przez ogólnoustrojowe działanie właściwe dla mechanizmu aktywacji kanałów potasowych. Większość działań jest zależnych od dawki leku, a zatem możliwych do kontrolowania przez lekarza [60].

Należy również mieć na uwadze, że **zgodnie z zaleceniami ANAES z 2004 roku, żadne badanie o wysokim poziomie wiarygodności nie może narzucić strategii długoterminowego leczenia przeciwpadaczkowego. Ponadto, w przypadku skojarzeń leków, dane są niewystarczające, aby pozwolić na uprzywilejowanie jednej określonej kombinacji leków.** Jest natomiast zalecane stosowanie leczenia skojarzonego jedynie po niepowodzeniu co najmniej dwóch monoterapii [98].

Produkt leczniczy Trobalt[®], w ramach istniejącego arsenału terapeutycznego, z jego nowym mechanizmem działania, skutecznością wykazaną niezależnie od leku przeciwpadaczkowego bądź leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu oraz brakiem interakcji z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zajmuje ważne miejsce w terapii skojarzonej u pacjentów cierpiących na padaczkę częściową [139].

Ponadto, wyniki badań klinicznych 301 i 302 nad retygabiną są najbardziej aktualne wobec obecnego stanu wiedzy, ponieważ prowadzono je w latach 2005-2008, a ich kontynuacje wciąż trwają (zakończenie jest planowane w: 2012 roku - kontynuacja badania 301 i 2014 roku - kontynuacja badania 302) [137]. W badaniach tych uwzględniono najnowsze wymagania, nałożone przez FDA oraz EMA, dotyczące analizowanych punktów końcowych oraz ich definicji [96]. Natomiast, badania z uwzględnieniem obecnie stosowanych, zarejestrowanych leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej są starsze [134]. Wiąże się to z faktem, że pacjenci biorący udział w tych badaniach stosowali inne zestawy leków przeciwpadaczkowych, w tym częściej leki starszej generacji, czasem również większą ich ilość, ze względu na brak kontroli choroby oraz analizowano w nich inne punkty końcowe lub inaczej je definiowano, niekoniecznie zgodnie z aktualnie obowiązującymi wymogami. Ponadto, nowsze wytyczne odradzają stosowanie więcej niż 2 leków przeciwpadaczkowych jednocześnie [98].

Rzeczywiste korzyści płynące ze stosowania produktu Trobalt[®] są w tym kontekście istotnie ważne, biorąc pod uwagę następujące elementy:

- potrzebę postępu terapeutycznego w leczeniu padaczki częściowej, niekontrolowanej,
- istotny stosunek: skuteczność / działania niepożądane dla retygabiny,
- wyjątkowe miejsce produktu Trobalt[®] w istniejącej już strategii terapeutycznej,
- fakt, że Trobalt[®] staje się częścią leczenia objawowego,
- działanie na rzecz zdrowia publicznego.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

5. Komparatory – interwencje alternatywne

5.1. Wybór komparatorów

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (podawanie retygabiny) w terapii padaczki lekoopornej (leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany – III linia leczenia), brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także krajowe [28], [97] i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego [11], [29]-[30], [31]-[32] i [95],[154], [34].

W terapii padaczki w pierwszym rzucie leczenia wytyczne światowe zalecają stosowanie leków podstawowych, takich jak: karbamazepina, walproiny, fenobarbital lub fenytoina [11], [29], [34], [95], [98], [154]. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Epileptologii lekami I rzutu w terapii padaczki są również: fenobarbital, prymidon, fenytoina, karbamazepina, kwas i sole kwasu walproinowego [28], [97]. **Z tego względu leki podstawowe, stosowane w I rzucie leczenia padaczki, wykluczono jako potencjalne komparatory dla retygabiny, wskazanej do podawania jako lek wspomagający.**

Zgodnie z wytycznymi NICE i SIGN leki przeciwpadaczkowe nowej generacji takie jak: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, tiagabina, topiramát oraz okskarbazepina są rekomendowane do stosowania w leczeniu padaczki u tych pacjentów, u których dotychczasowo stosowane, standardowe leki przeciwpadaczkowe okazują się nieskuteczne [34], [95]. Dodatkowo według najnowszych wytycznych NICE z 2012 roku do leków rekomendowanych w leczeniu padaczki u pacjentów, u których dotychczas stosowane leczenie było nieskuteczne lub nietolerowane zaliczono również lakozamid [154]. Stosowanie gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny i lewetiracetamu w leczeniu padaczki lekoopornej jest uzasadnione również w świetle rekomendacji wydanych przez *American Academy of Neurology* oraz *American Epilepsy Society* [30].

W Polsce w leczeniu padaczki lekoopornej stosowane są kombinacje praktycznie wszystkich leków tzw. starej generacji, takich jak: karbamazepina, kwas walproinowy i fenytoina oraz leków nowej generacji, takich jak wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát. Leki nowej generacji stosuje się na ogół w terapii wspomagającej, jako drugi lek, gdy lek I rzutu okazał się nieskuteczny, jeżeli jednak leczenie dwoma lekami przynosi dobre efekty kliniczne, można wycofać lek podstawowy, pozostawiając leczenie jedynie preparatem nowej generacji.

Zaktualizowane wytyczne włączają lamotryginę i okskarbazepinę do grupy leków I rzutu [28],[97]. Wszystkie wyżej wymienione leki przeciwpadaczkowe nowej generacji podlegają w Polsce refundacji ze środków publicznych w ramach wykazu leków stosowanych w chorobach przewlekłych (symbol: Epi-lo; padaczka lekooporna). Ponadto, produkt leczniczy Vimpat® (lakoamid) w styczniu 2012 roku został zatwierdzony do stosowania i finansowania przez Agencję Oceny Technologii Medycznych we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat® [141].

Praktycznie nie stosuje się zonisamidu oraz pregabaliny, które nie podlegają refundacji, a koszty terapii tymi preparatami są wysokie [50], [51]. Uwzględniany w niektórych, starszych wytycznych felbamat, został w Polsce wyrejestrowany z wykazu leków dopuszczonych do obrotu.

Retygabina jest wskazana do stosowania jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką lekooporną [39], [97]. Pozostałe leki przeciwpadaczkowe nowej generacji również są wskazane do podawania jako leki wspomagające w terapii padaczki. Ponadto, część leków nowej generacji, pomimo wskazań do stosowania również w monoterapii w nowo zdiagnozowanej padaczce, jest podawana głównie w ramach terapii wspomagającej w padaczce lekoopornej, głównie ze względu na wysokie koszty leczenia. **Z tego względu leki nowej generacji, stosowane jako leki wspomagające w terapii padaczki lekoopornej (wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, tiagabina, topiramát, okskarbazepina oraz lewetiracetam, lakoamid) wybrano wstępnie na komparatory dla retygabiny.**

Poniżej zaprezentowano zestawienie najważniejszych informacji, opracowanych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, dotyczących leków przeciwpadaczkowych wybranych wstępnie jako komparatory dla preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) w analizowanym wskazaniu:

- Sabril® (wigabatryna),
- Neurontin® (gabapentyna),
- Symla® (lamotrygina),
- Topamax® (topiramát),
- Keppra® (lewetiracetam),
- Gabitril® (tiagabina),
- Trileptal® (okskarbazepina),
- Vimpat® (lakoamid).

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanych preparatów zostały omówione w Aneksie niniejszego opracowania.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Tabela 11. Zestawienie informacji z Charakterystyk Produktów Leczniczych leków przeciwpadaczkowych wybranych wstępnie na komparatory dla porównania z retygabiną w leczeniu padaczki lekoopornej (terapia *add-on*) – III linia leczenia: Sabril® (wigabatryna), Neurontin® (gabapentyna), Symla® (lamotrygina), Topamax® (topiramet), Kepra® (lewetiracetam), Gabitril® (tiagabina), Trileptal® (okskarbazepina), lakozamid (Vimpat®).

Lek	Mechanizm działania	Populacja	Sposób podania oraz dawkowanie (u dorosłych, terapia wspomagająca)	Wskazania (zgodnie z rejestracją EMA)	Przeciwwskazania
Retygabina Trobal® [39]	Wpływa na działanie kanałów potasowych umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu. Działa, utrzymując otwarte kanały potasowe. Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym.	Dorośli.	Doustny. Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę. Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę.	- jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Wigabatryna Sabril® [40]	Selektywny, nieodwracalny inhibitor aminotransferazy GABA. Stosowanie leku prowadzi do zwiększenia	Dorośli. Dzieci.	Doustny. Maksymalną skuteczność obserwuje się zwykle po 2-3 g/dobę. Wigabatrynę w dawce	- jako leczenie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u	- nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek składnik pomocniczy preparatu.

5.1. Wybór komparatorów.

	<p>stężenia GABA, który jest głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym w mózgu.</p>		<p>początkowej 1 g/dobę należy dołączyć do aktualnie stosowanych u pacjenta leków przeciwpadaczkowych. Dawkę dobową należy następnie stopniowo zwiększać o 0,5 g na tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta. Zalecana dawka maksymalna wynosi 3 g/dobę.</p>	<p>pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane, - jako monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).</p>	
<p>Gabapentyna Neurontin® [44]</p>	<p>Strukturalny analog neuroprzekaźnika – GABA. Dokładny mechanizm działania leku dotychczas nie jest poznany. Gabapentyna nie oddziałuje z receptorami GABA_A i GABA_B. Gabapentyna wiąże się z dużym powinowactwem z tymi miejscami w mózgowiu, które są związane z podjednostkami alfa₂-delta kanałów wapniowych zależnych od potencjału.</p>	<p>Dorośli i młodzież. Dzieci.</p>	<p>Doustny. Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki – dawka początkowa: dzień pierwszy 300 mg raz dobowo; dzień drugi 300 mg dwa razy na dobowo; dzień trzeci 300 mg trzy razy na dobowo lub podając 300 mg trzy razy na dobowo w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być</p>	<p>Padaczka: - jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych, - w monoterapii napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego - np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaści u</p>	<p>- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - ostre zapalenie trzustki.</p>

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

			wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę -- łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę łącznie trzy tygodnie. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.	dorośli.	
Lamotrygina Symla® [41]	Inhibitor zależnych od różnicy potencjałów kanałów sodowych. Lamotrygina hamuje utrzymujące się, powtarzające się impulsy zależne od napięcia, w neuronach oraz hamuje patologiczne uwalnianie glutaminianu (aminokwasu, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych), tym samym blokuje powstawanie	Dorośli i młodzież. Dzieci.	Doustny. <i>Terapia skojarzona z walproinianem, z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub bez innych leków przeciwpadaczkowych</i> Początkowa dawka wynosi 25 mg co drugi dzień przez dwa tygodnie, a następnie 25 mg raz na dobę przez dwa tygodnie. Po tym czasie dawka powinna być zwiększana o maksymalnie 25 mg lub 50	Monoterapia (dorośli i młodzież) - napadów padaczkowych częściowych uogólnionych lub nieuogólnionych, - napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych. Terapia skojarzona (dorośli i młodzież) - napadów padaczkowych częściowych	- nadwrażliwość na lamotryginę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

5.1. Wybór komparatorów.

	<p>potencjałów czynnościowych wywołanych przez glutaminian.</p>		<p>mg, co 1-2 tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Zwykła dawka podtrzymująca wynosi 100 mg - 200 mg na dobę, podawana raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci wymagali 500 mg na dobę, aby osiągnąć pożądaną odpowiedź na leczenie.</p> <p><i>Terapia skojarzona z lekami przeciwpadaczkowymi (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon lub inne induktory enzymów) indukującymi enzymy oraz z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (z wyjątkiem walproinianu) lub bez innych leków przeciwpadaczkowych</i></p> <p>Początkowa dawka wynosi 50 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, następnie 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych przez dwa tygodnie. Po tym czasie</p>	<p>uogólnionych lub nieuogólnionych,</p> <ul style="list-style-type: none"> - napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych, - napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, gdy leczenie skojarzone innymi dostępnymi lekami przeciwpadaczkowymi jest nieskuteczne. <p>Terapia skojarzona (dzieci powyżej 2 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> - opornych na leczenie napadów padaczkowych częściowych, - napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, gdy leczenie skojarzone innymi dostępnymi lekami przeciwpadaczkowymi jest nieskuteczne. 	
--	---	--	---	---	--

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

			<p>dawka powinna być zwiększana o maksymalnie 100 mg co 1-2 tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Zwykła dawka podtrzymująca wynosi 200 mg - 400 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci wymagali 500 mg - 700 mg na dobę, aby osiągnąć pożądaną odpowiedź na leczenie.</p> <p><i>Terapia skojarzona z okskarbazepiną bez innych leków indukujących lub hamujących enzymy</i></p> <p>Początkowa dawka wynosi 25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, następnie 50 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Po tym czasie dawka powinna być zwiększana o maksymalnie 50 mg - 100 mg co 1-2 tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Zwykła dawka</p>		
--	--	--	---	--	--

5.1. Wybór komparatorów.

			podtrzymująca wynosi 100 mg - 200 mg na dobę, podawana raz na dobę lub w 2 dawkach podzielonych.		
Topiramát Topamax® [45]	Monosacharyd z podstawionym sulfamatem. Prawdopodobnie topiramát wykazuje działanie hamujące w stosunku do napięciowozależnych kanałów sodowych. Zwiększa znacząco aktywność kwasu gamma-aminomasłowego wobec receptorów GABA _A i zwiększa zdolność GABA do indukowania przenikania jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać na to, że topiramát nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.	Dorośli. Dzieci.	Doustny. Przez pierwszy tydzień 25 mg do 50 mg raz na dobę, na noc. Następnie należy zwiększać dawkę dobową o 25 mg – 50 mg w odstępach jedno- lub dwutygodniowych. W późniejszym okresie zwiększanie dawki można przyspieszyć np. maksymalnie 100 mg w odstępach tygodniowych. Dawkę dobową należy przyjmować w dwóch dawkach podzielonych.	Padaczka - jako pojedynczy lek (monoterapia) w leczeniu napadów padaczkowych u osób dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 6 lat, - wraz z innymi lekami (terapia skojarzona) do leczenia napadów padaczkowych u osób dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 2 lat. Migrena - w zapobieganiu bólom migrenowym u osób dorosłych.	- nadwrażliwość na topiramát lub którykolwiek z pozostałych składników leku, - w zapobieganiu migrenie u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.
Lewetiracetam Kepra® [43]	Mechanizm działania lewetiracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się być różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że lewetiracetam wpływa na	Dorośli i młodzież. Dzieci.	Doustny. Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i	Jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Jako terapia	- nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne pirolidonów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

	<p>stężenie Ca²⁺ w neuronach, częściowo hamując prądy Ca²⁺ typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca²⁺ zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę.</p>		<p>tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.</p>	<p>wspomagająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	
<p>Tiagabina Gabitril® [46]</p>	<p>Tiagabina jest silnym i selektywnym inhibitorem wychwyty GABA przez neurony i komórki glejowe, co powoduje zwiększenie stężenia GABA w mózgu. Lek nie wykazuje znacznego powinowactwa do miejsc wiążących receptorów innych neuroprzekazników.</p>	<p>Dorośli i młodzież. Dzieci.</p>	<p>Doustny.</p> <p>Początkowo 5-10 mg raz na dobę lub w 2 dawkach podzielonych, następnie dawkę można zwiększać co tydzień o 5-10 mg/dobę. U osób przyjmujących inne leki indukujące enzymy wątrobowe dawka podtrzymująca wynosi</p>	<p>- leczenie skojarzone napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych, które nie poddają się leczeniu innymi lekami przeciwpadaczkowymi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, - ciężka niewydolność wątroby, - nie zaleca się stosowania w napadach uogólnionych, zwłaszcza w padaczkę idiopatycznej z napadami

5.1. Wybór komparatorów.

			30-50 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych, maksymalnie 70 mg/dobę, u chorych nieprzyjmujących takich leków - 15-30 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych.		typu <i>absence</i> , w zespołach swoistych (np. Lennox i Gastauta), u dzieci do 12 roku życia, - stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku.
Okskarbazepina Trileptal® [42]	Działanie farmakologiczne leku wywierane jest głównie przez jej metabolit – MHD. Mechanizm działania okskarbazepiny i MHD oparty jest przede wszystkim na blokadzie napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych błon komórek nerwowych, zahamowania powtarzających się wyładowań neuronalnych oraz zmniejszenia rozprzestrzeniania się impulsów synaptycznych.	Dorośli. Dzieci.	Doustny. Stosowanie w leczeniu skojarzonym należy rozpocząć od skutecznej klinicznie dawki, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Lek można przyjmować w czasie posiłków lub niezależnie od nich. Leczenie należy rozpocząć od dawki 600 mg na dobę (8-10 mg/kg m.c./dobę) w dwóch podzielonych dawkach. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się z zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.	- leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klinicznymi.	- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lakozamid Vimpat® [145]	Lakozamid należy do aminokwasów funkcjonalizowanych. Badania elektrofizjologiczne in vitro wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną	Dorośli.	Doustny. Produkt Vimpat® musi być przyjmowany dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Po	- terapia wspomagająca w leczeniu napadów padaczkowych częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

	inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych.		tygodniu leczenia należy zwiększyć dawkę do osiągnięcia wstępnej dawki terapeutycznej 100 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, dawka podtrzymująca może być następnie co tydzień zwiększana o 50 mg dwa razy na dobę, do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki dobowej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę). Produkt Vimpat® może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.	pacjentów w wieku od 16 lat.	lub III stopnia.
--	--	--	--	-------------------------------------	------------------

5.1. Wybór komparatorów.

Tabela 12. Selekcja komparatorów do porównania z retygabiną w leczeniu padaczki lekoopornej (*terapia add-on*) – III linia leczenia.

Cecha	Preparat leczniczy								
	Trobalt® (retigabina)	Wigabatryna Sabril®	Gabapentyna Neurontin®	Lamotrygina Symla®	Topiramate Topomax®	Lewe- tiracetam Keppra®	Tiagabina Gabitril®	Oks- karbazepina Trileptal®	Lakozamid Vimpat®
Polska praktyka kliniczna*	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zalecany przez NICE/ SIGN**	-^	+	+	+	+	+	+	+	+/-
Zalecany przez AAN/ AES**	-^	-	+	+	+	+	+	+	-
Wskazanie rejestracyjne (EMA)***	+	+	+	+	-	+	+	-	+
Populacja (dorośli)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Doustny sposób podania	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Przeciwwskazania#	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Podobny mechanizm działania	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Finansowanie	Rozważane w	+	+	+	+	+	+	+	Rozważane w

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Cecha	Preparat leczniczy								
	Trobalt® (retygabina)	Wigabatryna Sabril®	Gabapentyna Neurontin®	Lamotrygina Symla®	Topiramát Topomax®	Lewe- tiracetam Keppra®	Tiagabina Gabitril®	Oks- karbazepina Trileptal®	Lakozamid Vimpat®
ze środków publicznych##	ramach odrębnej jednostki	(epi-lo)	(epi-lo)	(epi-lo)	(epi-lo)	(epi-lo)	(epi-lo)	(epi-lo)	ramach odrębnej jednostki
Zakres stosowania w Polsce w 2011 roku ##	Brak danych	+	+	+++	++	++	+	+++	+
Sumaryczna waga komparatora	nd	8/12	9/12	11/12	9/12	10/12	9/12	10/12	6,5/12

^ Światowe zalecenia praktyki klinicznej nie uwzględniały retygabiny, ponieważ zostały one opracowane przed dopuszczeniem preparatu Trobalt® do obrotu w Stanach Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej; na chwilę obecną (stan na 3.04.2012 roku) brak bardziej aktualnych zaleceń w tym zakresie (warto podkreślić, że NICE w wytycznych praktyki klinicznej z 2012 roku [154] nawiązał do wydanych przez tę Agencję w 2011 rekomendacji dotyczących stosowania retygabiny jako opcji leczenia wspomagającego w przypadku dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia [53]).

* zalecane jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej. ** zalecenie do stosowania w leczeniu padaczki lekoopornej. *** terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*), napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia.

nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. ## por. informacje przedstawione w rozdziale 8.

\$ m.in. na podstawie klasyfikacji według kodu ATC.

nd – nie dotyczy.

5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów

Za odpowiednie komparatory dla retygabiny w leczeniu 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), wybrano większość leków tzw. nowej generacji tj.: wigabatrynę, gabapentynę, lamotryginę, tiagabinę, topiramát, okskarbazepinę, lewetiracetam oraz lakozamid, ze względu na:

- rekomendacje wydane przez NICE, SIGN dotyczące stosowania wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny oraz topiramatu oraz wytyczne NICE dotyczące stosowania lakozamidu w leczeniu padaczki u chorych, u których standardowe leki przeciwpadaczkowe są nieskuteczne,
- rekomendacje wydane przez *American Academy of Neurology* oraz *American Epilepsy Society* dotyczące stosowania wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny oraz topiramatu w leczeniu padaczki lekoopornej,
- istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, uwzględniającą stosowanie wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny, lakozamidu oraz topiramatu w leczeniu padaczki lekoopornej, najczęściej w tzw. terapii wspomagającej,
- finansowanie ww. preparatów ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych produktów leczniczych stosowanych w chorobach przewlekłych - co zwiększa dostępność pacjentów do farmakoterapii padaczki lekoopornej (por. rozdział 8.),
- ukierunkowane wskazanie rejestracyjne na stosowanie analizowanych preparatów jako terapii wspomagającej (dodanej) w leczeniu napadów częściowych z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, w przypadku wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, lakozamidu i tiagabiny,
- wskazanie rejestracyjne do stosowania u osób dorosłych wszystkich analizowanych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji,
- doustny sposób podania wszystkich analizowanych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji,
- dużą zbieżność odnośnie przeciwwskazań dla stosowania wszystkich analizowanych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji.

W celu jednoznacznego wykazania skuteczności klinicznej stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu jako komparator wybrano także zastosowanie aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo czyli brak leczenia wspomagającego obecną terapię). Takie postępowanie umożliwi wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii, a także pozwoli ocenić zasadność finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w odniesieniu do aktualnej sytuacji nieuwzględniającej stosowania retygabiny finansowanej na

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

zasadach proponowanych przez Pomiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. (por. rozdział 8.).

6. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia 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 padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- redukcja częstości napadów padaczkowych,
- odpowiedź na leczenie (określana jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej),
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych,
- odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych,
- ryzyko nagłego zgonu z powodu padaczki (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*; SUDEP).

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych,
- wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- zaprzestania dalszego leczenia z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych,
- wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

7. Analiza rekomendacji finansowych technologii medycznych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej

7.1. Oceniana technologia medyczna (Trobalt®, retygabina) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas żadnych stanowisk lub rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych retygabiny (Trobalt®) stosowanej jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i więcej) z padaczką lekooporną – napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia (stan na 3.03.2012 roku) [47].

7.2. Analogiczne technologie medyczne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

Stronę internetową Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) przeszukano również pod kątem zidentyfikowania stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną, Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnych wybranych na komparatory (wigabatryna, gabapentyna, topiramát, lewetiracetam, tiagabina, lamotrygina, lakozamid, okskarbazepina) dla porównania z retygabina (Trobalt®) stosowaną jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie informacji odnalezionych w ramach przeszukania strony internetowej AOTM.

Tabela 13. Zestawienie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną, Radę Przejrzystości lub rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnych wybranych na komparatory (wigabatryna, gabapentyna, topiramát, lewetiracetam, tiagabina, lamotrygina, okskarbazepina, lakozamid) dla porównania z retygabiną stosowaną jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (stan na: 3.03.2012 roku).

Substancja czynna (nazwa handlowa)	Treść stanowiska lub rekomendacji	
Wigabatryna (Sabril®)	<p>Na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8365-129/GB/091070/09 7.12.2009) przygotowywana jest rekomendacja w sprawie usunięcia przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej – stosowanie wigabatryny (Sabril®), lewetiracetamu (Keppra®), tiagabiny (Gabitril®) we wskazaniu padaczka – z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania lub warunków ich realizacji [48].</p>	
Lewetiracetam (Keppra®)		
Tiagabina (Gabitril®)		
Gabapentyna (Neurontin®)	<p>Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas żadnych stanowisk lub rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych: gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, okskarbazepiny, stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>; dodana) w leczeniu dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną [47].</p>	
Topiramát (Topamax®)		
Lamotrygina (Symla®)		
Okskarbazepina (Trileptal®)		
Lakozamid (Vimpat®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 roku [141]	
	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat® (lakozamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat®.</p>	<p>Padaczka lekooporna jest poważnym i nierzadkim problemem klinicznym. Odrębny mechanizm działania lakozamidu (pomimo że niedokładnie poznany) jest szansą dla tej grupy chorych, która nie odpowiada na dostępne leczenie. Ponieważ przyczyny lekooporności nie są do końca wyjaśnione, u niektórych pacjentów stosowanie lakozamidu może przynieść pozytywny efekt terapeutyczny. Utrudniony dostęp do leku może ograniczyć możliwość indywidualizacji terapii, co powinno być standardem w opiece nad chorymi z padaczką. Należy jednak obniżyć wysoką cenę preparatu Vimpat®.</p>
	Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 roku [49]	

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p>	<p>Lakozamid jest nowym preparatem o swoistym, niedokładnie poznanim mechanizmie działania, którego efektywność kliniczna jest porównywalna z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Lek ten jest krótko na rynku i brak jest wiarygodnych danych na temat jego bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Jednocześnie, koszty leczenia lakozamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.</p>
--	---	---

Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych zajęła stanowiska dotyczące finansowania leczenia padaczki lekoopornej w przypadku preparatów: pregabalina (Lyrica®) [50] oraz zonisamid (Zonegran®) [51] w kontekście wnioskowania o umieszczenie preparatów w wykazach leków refundowanych. Informacje w tym zakresie zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Zestawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej przy AOTM w sprawie finansowania pregabaliny, zonisamidu stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej (stan na: 3.03.2012 roku).

Substancja czynna (nazwa handlowa)	Treść rekomendacji	Komentarz/ uzasadnienie
<p>Pregabalina (Lyrica®)</p>	Stanowisko z dnia 20 grudnia 2007 roku [50]	
	<p>Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia pregabaliną padaczki lekoopornej.</p>	<p>Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez wnioskodawcę jest mało wiarygodna. Niepełny przegląd dostępnych dowodów klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w padaczce uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. Dostarczona analiza ekonomiczna również ma istotne wady czyniące ją mało wiarygodną. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabaliny w padaczce.</p> <p>Przedstawienie wiarygodnych analiz efektywności klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system, odpowiadającym sytuacji w Polsce, powinno spowodować ponowne rozpatrzenie zasadności finansowania ze środków publicznych leczenia pregabaliną padaczki lekoopornej.</p>
<p>Zonisamid (Zonegran®)</p>	Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 roku [51]	
	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.</p>	<p>Dostępne wyniki badań i przeglądów piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.</p>

7.3. Rekomendacje dla produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) oraz jego komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Przeszukano bazy danych następujących agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla retygabiny lub innych preparatów (komparatorów) stosowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja,
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja.

Decyzje wskazanych agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego retygabina (Trobal®) oraz innych analogicznych preparatów podawanych jako terapia *add-on* w leczeniu padaczki lekoopornej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych retygabiny oraz jej komparatorów (wigabatryna, lewetiracetam, tiagabina, gabapentyna, topiramet, lamotrygina, okskarbazepina, lakozamid) stosowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej (stan na 3.03.2012 roku).

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	Retygabina (Trobal®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania retygabiny w analizowanym wskazaniu [65].
	Lewetiracetam (Keppra®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu leczniczego lewetiracetam stosowanego jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej (listopad 2008) [66].
	Wigabatryna (Sabril®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania wigabatryny, tiagabiny, gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu [65].
	Tiagabina (Gabitril®)	
	Gabapentyna (Neurontin®)	
	Topiramet (Topamax®)	
	Lamotrygina (Symla®)	

7.3. Rekomendacje dla produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) oraz jego komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii.

	Okskarbazepina (Trileptal®)	
	Lakozamid (Vimpat®)	<p>Agencja wydała negatywną opinię odnośnie wyższej skuteczności lakozamidu stosowanego w terapii skojarzonej z lekiem przeciwpadaczkowym względem innego leku stosowanego w II linii w terapii skojarzonej u pacjentów z napadami o początku ogniskowym, w związku z nieodpowiednim wyborem komparatora (listopad 2011) [151].</p> <p>Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania lakozamidu stosowanego w terapii wspomagającej w leczeniu pacjentów dorosłych w wieku 16 lat lub więcej z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, podawanego w terapii skojarzonej z jednym lub więcej lekami przeciwpadaczkowymi (w tym jednym lekiem II rzutu) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie: co najmniej jednym lekiem I rzutu i co najmniej dwoma lekami II rzutu (listopad 2009, maj 2010, marzec 2011, lipiec 2011) [146], [147], [148], [149], [150].</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Retygabina (Trobalt®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania retygabiny w analizowanym wskazaniu [63].
	Lewetiracetam (Keppra®)	<p>Agencja nie wydała oficjalnej, rozstrzygającej opinii w sprawie finansowania lewetiracetamu w analizowanym wskazaniu (w lutym 2002 roku wydano wstępną opinię [64]).</p> <p>Agencja opublikowała jedynie <i>Rapid Response Report</i> z 06.04.2011 roku odnośnie stosowania lewetiracetamu u pacjentów z padaczką. Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych badań bezpośrednio porównujących lewetiracetam z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, wiarygodność wyników raportu jest ograniczona. Wyniki wskazują, że odsetek napadów u pacjentów leczonych lewetiracetamem jest podobny do odsetka napadów u pacjentów otrzymujących karbamazepinę lub lamotryginę. Pacjenci leczeni lewetiracetamem mogą być zatem skłonni kontynuować terapię, zamiast stosowania innych leków. Analiza efektywności kosztów podawania lewetiracetamu nie jest w pełni udokumentowana [100].</p> <p>Agencja opublikowała również <i>Rapid Response Report</i> z 01.04.2011 roku odnośnie stosowania leków przeciwpadaczkowych, w którym rekomenduje leczenie padaczki u dorosłych lewetiracetamem oraz innymi lekami przeciwpadaczkowymi nowej generacji w ramach terapii skojarzonej, jeśli wcześniejsze leczenie nie dało zadowalających rezultatów [101].</p> <p>We wrześniu 2011 roku agencja przedstawiła wyniki dotyczące leczenia lewetiracetamem padaczki, uzupełnione o dane z obu wspomnianych wyżej <i>Rapid Response Reports</i>. W Kanadzie lewetiracetam jest obecnie stosowany w monoterapii oraz w terapii skojarzonej napadów częściowych u dzieci i dorosłych oraz w napadach uogólnionych. Neurologowie rozważają stosowanie</p>

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

		leku w I rzucie leczenia, jednak dotychczas jego zastosowanie jest ograniczone ze względu na regionalne plany stosowania leków [102].
	Wigabatryna (Sabril®)	<p>Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania wigabatryny, tiagabiny, gabapentyny, topiramatu, lamotryginy oraz okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu [63].</p> <p>Agencja opublikowała jedynie <i>Rapid Response Report</i> z 01.04.2011 roku odnośnie stosowania leków przeciwpadaczkowych [101], w którym rekomenduje leczenie padaczki za pomocą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gabapentyny, lamotryginy, topiramatu i okskarbazepiny w monoterapii u dorosłych i młodzieży z nowo zdiagnozowanymi napadami częściowymi lub mieszanymi, - gabapentyny i lamotryginy w monoterapii u starszych pacjentów z napadami częściowymi, - gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny i okskarbazepiny w ramach terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów, u których nie osiągnięto zadawalających wyników leczenia za pomocą leków przeciwpadaczkowych starszej generacji lub lamotryginy i topiramatu oraz u dorosłych pacjentów w ramach monoterapii, u których leki starszej generacji były źle tolerowane. <p>Agencja w <i>Rapid Response Report</i> z 01.04.2011 roku odnośnie stosowania leków przeciwpadaczkowych, nie uwzględniła zastosowania wigabatryny w terapii padaczki u dorosłych [101].</p>
	Tiagabina (Gabitril®)	
	Gabapentyna (Neurontin®)	
	Topiramate (Topamax®)	
	Lamotrygina (Symla®)	
Okskarbazepina (Trileptal®)		
	Lakozamid (Vimpat®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania lakozamidu jako terapii wspomagającej w leczeniu dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, jeżeli: leczenie odbywa się pod nadzorem doświadczonego w leczeniu padaczki lekarza; pacjent otrzymuje obecnie dwa lub więcej leków przeciwpadaczkowych; jeśli nie zaobserwowano wystarczającej odpowiedzi na wszystkie inne leki przeciwpadaczkowe lub gdy są one przeciwwskazane (marzec/ kwiecień 2011) [155].
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Retygabina (Trobalt®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania retygabiny. NICE rekomenduje podanie retygabiny jako terapii wspomagającej w leczeniu dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, w sytuacji gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane (lipiec 2011) [53], [96] (wstępna opinia [93], [94]).
	Wigabatryna (Sabril®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania wigabatryny, lewetiracetamu, tiagabiny, gabapentyny,
	Lewetiracetam	

7.3. Rekomendacje dla produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) oraz jego komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii.

	(Keppra®)	<p>topiramatu, lamotryginy, okskarbazepiny oraz lakoamidu w analizowanym wskazaniu [52].</p> <p><i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> wydał jednak w 2006 roku i zaktualizował w 2011 a następnie 2012 roku rekomendacje, dotyczące podawania nowych leków przeciwpadaczkowych w terapii padaczki u dorosłych [31], [95], [154]. NICE rekomenduje stosowanie analizowanych preparatów, zgodnie z zarejestrowanymi dla nich wskazaniami, w leczeniu napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych lub nie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w I rzucie leczenia: karbamazepinę, lamotryginę, lewetiracetam, okskarbazepinę, walproinian sodu, - w terapii skojarzonej: karbamazepinę, klobazam, gabapentynę, lamotryginę, lewetiracetam, okskarbazepinę, walproinian sodu, topiramatu, - można rozważyć zastosowanie: eslikarbazepiny, lakoamidu, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny, wigabatryny, zonisamidu.
	Tiagabina (Gabitril®)	
	Gabapentyna (Neurontin®)	
	Topiramatu (Topamax®)	
	Lamotrygina (Symla®)	
	Okskarbazepina (Trileptal®)	
	Lakoamid (Vimpat®)	
Haute Autorité de Santé (HAS)	Retygabina (Trobalt®)	<p>Agencja wydała pozytywną opinię 06.07.2011 roku w sprawie finansowania retygabiny w leczeniu skojarzonym napadów padaczkowych częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i więcej. Retygabina jest zalecana w kolejnym rzucie leczenia po niepowodzeniu co najmniej 2 monoterapii [60].</p>
	Lewetiracetam (Keppra®)	<p>Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu leczniczego lewetiracetam stosowanego jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu dorosłych i młodzieży (wiek od 12 lat) z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi w padaczce idiopatycznej uogólnionej (10.10.2007 roku) [61].</p> <p>Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu leczniczego lewetiracetam stosowanego jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu dorosłych i młodzieży (wiek od 12 lat) z napadami mioklonicznymi w młodzieńczej padaczce mioklonicznej (28.02.2007 roku) [62].</p> <p>Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu leczniczego lewetiracetam stosowanego jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia u dzieci w wieku 4 lat i więcej (19.06.2006 roku) [103].</p>
	Wigabatryna (Sabril®)	<p>Agencja wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania wigabatryny w leczeniu napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, gdy inne opcje terapeutyczne były nieskuteczne lub źle tolerowane (09.05.2001 roku, 04.10.2006 roku i 21.09.2011 roku) [104], [105], [106].</p>
	Tiagabina (Gabitril®)	<p>Agencja wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania tiagabiny w</p>

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

		dawce 2,5 mg w skojarzonej terapii napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, gdy inne opcje terapeutyczne były nieskuteczne u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i więcej (11.07.2001 roku i 15.02.2006 roku) [107], [108].
	Gabapentyna (Neurontin®)	Agencja wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania gabapentyny w leczeniu napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia w monoterapii (w I rzucie leczenia lub gdy poprzednie leczenie było nieskuteczne) oraz w terapii skojarzonej u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i więcej oraz w terapii skojarzonej u dzieci w wieku 3-12 lat (04.04.2001 roku i 06.06.2007 roku) [109], [110].
	Topiramata (Topamax®)	Agencja wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania topiramatu w leczeniu napadów częściowych i napadów uogólnionych w terapii skojarzonej, gdy wcześniejsze leczenie było nieskuteczne u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i więcej (24.04.2002 roku) [111] oraz gdy wcześniejsze leczenie było nieskuteczne i w monoterapii po niepowodzeniu poprzedniego leczenia u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i więcej (18.04.2007 roku) [112].
	Lamotrygina (Symla®)	Agencja wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania lamotryginy w leczeniu napadów częściowych i napadów uogólnionych w terapii skojarzonej u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i więcej (30.05.2001 roku) [113] oraz w monoterapii i w terapii skojarzonej u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i więcej oraz w terapii skojarzonej u dzieci w wieku 2-12 lat (24.04.2002 roku i 06.06.2007 roku) [114], [115].
	Okskarbazepina (Trileptal®)	Agencja wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania okskarbazepiny w leczeniu napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia w monoterapii lub w terapii skojarzonej u dorosłych i u dzieci w wieku 6 lat i więcej (19.12.2001 roku i 04.10.2006 roku i 07.09.2011 roku) [116], [117], [118].
	Lakozamid (Vimpat®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania lakozamidu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia w monoterapii lub w terapii skojarzonej u dorosłych w wieku 16 lat lub więcej (marzec 2009) [153].
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Retygabina (Trobalt®)	W lutym 2012 Agencja ogłosiła, że nie ma wystarczających dowodów na dodatkowe korzyści z włączenia retygabiny do terapii pacjentów z padaczką lekooporną na podstawie dokumentacji przedstawionej przez producenta [142]. Kolejne opinie Agencji spodziewane są w maju 2012 roku [143].
		Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania retygabiny w analizowanym wskazaniu (na stronie internetowej jest jedynie informacja o ukończeniu gromadzenia dokumentacji z dnia 15.11.2011 roku, zatem opinia może być w przygotowaniu) [67].

7.3. Rekomendacje dla produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) oraz jego komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii.

	Wigabatryna (Sabril®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania wigabatryny, lewetiracetamu, tiagabiny, gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, okskarbazepiny oraz lakozamidu w analizowanym wskazaniu [67].
	Lewetiracetam (Keppra®)	
	Tiagabina (Gabitril®)	
	Gabapentyna (Neurontin®)	
	Topiramat (Topamax®)	
	Lamotrygina (Symla®)	
	Okskarbazepina (Trileptal®)	
	Lakozamid (Vimpat®)	
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Retygabina (Trobalt®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. Zastosowanie leku powinno być ograniczone do pacjentów z ciężką do wyleczenia padaczką lekooporną, którzy byli wcześniej leczeni lekami przeciwpadaczkowymi, jednak choroba nadal nie jest zadawalająco kontrolowana (10.06.2011 roku, opublikowane 11.07.2011 roku) [55].
	Lewetiracetam (Keppra®)	<p>Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu leczniczego lewetiracetam stosowanego jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu niemowląt i dzieci (wiek od 1 miesiąca do 4 lat) z częściowymi napadami padaczkowymi z/lub bez wtórnych napadów uogólnionych (17.12.2010 roku) [56].</p> <p>Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu leczniczego lewetiracetam stosowanego jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu dzieci (wiek od 4 lat) z częściowymi napadami padaczkowymi z/lub bez wtórnych napadów uogólnionych (11.02.2008 roku) [57].</p> <p>Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu leczniczego lewetiracetam stosowanego jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu dorosłych i młodzieży (wiek od 12 lat) z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi w padaczcze idiopatycznej uogólnionej (11.02.2008 roku) [58].</p> <p>Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu leczniczego lewetiracetam stosowanego jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu dorosłych i młodzieży (wiek od 12 lat) z napadami</p>

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

		mioklonicznymi w młodzieńczej padaczce mioklonicznej (11.02.2008 roku) [59].
	Wigabatryna (Sabril®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania wigabatryny, tiagabiny, gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu [54].
	Tiagabina (Gabitril®)	
	Gabapentyna (Neurontin®)	
	Topiramat (Topamax®)	
	Lamotrygina (Symla®)	
	Okskarbazepina (Trileptal®)	
	Lakozamid (Vimpat®)	
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Retygabina (Trobalt®)	Agencja umieściła produkt leczniczy Trobalt® (retygabina) stosowany w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat lub więcej na liście leków nie spełniających kryteriów AWMSG do rekomendowania z powodu: okresu poniżej 12 miesięcy od wydania rekomendacji NICE [144].
	Wigabatryna (Sabril®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania wigabatryny, lewetiracetamu, tiagabiny, gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, okskarbazepiny oraz lakozamidu w analizowanym wskazaniu [68].
	Lewetiracetam (Keppra®)	
	Tiagabina (Gabitril®)	
	Gabapentyna (Neurontin®)	
	Topiramat (Topamax®)	
	Lamotrygina (Symla®)	
	Okskarbazepina (Trileptal®)	
Lakozamid (Vimpat®)		
<i>Swedish Council</i>	Retygabina (Trobalt®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie

7.3. Rekomendacje dla produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) oraz jego komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii.

<i>on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>		finansowania retygabiny w analizowanym wskazaniu [69].
	Wigabatryna (Sabril®)	Agencja nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania wigabatryny, lewetiracetamu, tiagabiny, gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, okskarbazepiny oraz lakozamidu w analizowanym wskazaniu [69].
	Lewetiracetam (Kepra®)	
	Tiagabina (Gabitril®)	
	Gabapentyna (Neurontin®)	
	Topiramate (Topamax®)	
	Lamotrygina (Symla®)	
	Okskarbazepina (Trileptal®)	
	Lakozamid (Vimpat®)	

Podsumowując:

- NICE 2011 [53], SMC 2011 [55] i HAS 2011 [60] wydały pozytywne opinie w sprawie finansowania analizowanej interwencji – retygabiny (Trobalt®), ze środków publicznych w leczeniu padaczki lekoopornej,
- zidentyfikowano pozytywne opinie dotyczące finansowania wigabatryny (Sabril®) ze środków publicznych w leczeniu padaczki lekoopornej (NICE 2011, 2012 [95], [154] i HAS 2001 [104], 2006 [105], 2011 [106]),
- zidentyfikowano pozytywne opinie wskazanych organów dotyczących finansowania lewetiracetamu (Kepra®) ze środków publicznych w leczeniu padaczki lekoopornej (PBAC 2008 [66], CADTH 2011 [101], NICE 2011 [95], 2012 [154], HAS – 3 opinie 2007 [61], [62], 2006 [103], SMC – 4 opinie 2010 [56], 2008 [57], [58], [59]),
- zidentyfikowano pozytywne opinie dotyczące finansowania tiagabiny (Gabitril®) ze środków publicznych w leczeniu padaczki lekoopornej (NICE 2011 [95], 2012 [154], CADTH 2011 [101], HAS – 2 opinie 2001 [107], 2006 [108]),
- zidentyfikowano pozytywne opinie dotyczące finansowania gabapentyny (Neurontin®) ze środków publicznych w leczeniu padaczki lekoopornej (NICE 2011 [95], 2012 [154], CADTH 2011 [101], HAS – 2 opinie 2001 [109], 2007 [110]),
- zidentyfikowano pozytywne opinie dotyczące finansowania topiramatu (Topamax®) ze środków publicznych w leczeniu padaczki lekoopornej (NICE 2011 [95], 2012 [154], CADTH 2011 [101], HAS – 2 opinie 2002 [111], 2007 [112]),

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- zidentyfikowano pozytywne opinie dotyczące finansowania lamotryginy (Symla®) ze środków publicznych w leczeniu padaczki lekoopornej (NICE 2011 [95], 2012 [154], CADTH 2011 [101], HAS – 3 opinie 2001 [113], 2002 [114], 2007 [115]),
- zidentyfikowano pozytywne opinie dotyczące finansowania okskarbazepiny (Trileptal®) ze środków publicznych w leczeniu padaczki lekoopornej (NICE 2011 [95], 2012 [154], CADTH 2011 [101], HAS – 3 opinie 2001 [116], 2006 [117], 2011 [118]),
- zidentyfikowano pozytywne opinie dotyczące finansowania lakozamidu (Vimpat®) ze środków publicznych w leczeniu padaczki lekoopornej (NICE 2011 [95], 2012 [154], CADTH 2011 [155], HAS 2009 [153], SMC 2009 [152] oraz PBAC – 4 opinie 2009 [146], 2010 [147], 2011 [148], [149]; w listopadzie 2011 PBAC wydała negatywną opinię [151]).

8. Aspekty refundacyjno – kosztowe

8.1. Sugerowane ceny leków Trobalt®

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., na rynek zostanie wprowadzonych siedem wariantów opakowań produktu leczniczego Trobalt®.

Charakter opakowań i proponowane przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto (CIF; ang. *Cost, insurance and freight*) i obliczone na ich podstawie ceny zbytu brutto zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Proponowane przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. ceny zbytu netto leków Trobalt®.

Wariant opakowania Trobalt®	Cena zbytu netto [PLN]	Cena zbytu brutto [PLN]*
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	■	■
50 mg x 84 tab.	■	■
50 mg x 21 tab.	■	■
100 mg x 84 tab.	■	■
200 mg x 84 tab.	■	■
300 mg x 84 tab.	■	■
400 mg x 84 tab.	■	■

* uwzględniająca 8% podatek od towarów i usług (VAT), zgodnie z Ustawą z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej (Dz.U. 2010 nr 238 poz. 1578).

W chwili obecnej wysokość marży hurtowej i detalicznej regulowana jest Ustawą z dnia 5 lipca 2001 r. o cenach (Dz.U. 2001 nr 97 poz. 1050).

Od 1 stycznia 2012 roku obowiązuje Ustawa o refundacji leków [85] wprowadzająca zmiany w wysokości marży hurtowej oraz degresywnej marży detalicznej.

Zestawienie obowiązujących wysokości marż przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 17. Wysokość marży hurtowej.

Okres obowiązywania	Wysokość marży hurtowej liczonej od ceny producenta	Charakter marży w przypadku leków nabywanych w aptece
---------------------	---	---

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

2012*	7%	Sztywna
2013*	6%	Sztywna
2014 i kolejne lata*	5%	Sztywna

** na podstawie Ustawy o refundacji leków [85].

Tabela 18. Wysokość marży detalicznej leków w myśl Ustawy o refundacji leków [85].

Limit hurtowa brutto (LHB)		Wysokość marży detalicznej
Od	do	
–	5,00 PLN	40% * LHB
5,01 PLN	10,00 PLN	2 PLN + 30% * (LHB - 5,00 PLN)
10,01 PLN	20,00 PLN	3,50 PLN + 20% * (LHB - 10,00 PLN)
20,01 PLN	40,00 PLN	5,50 PLN + 15% * (LHB - 20,00 PLN)
40,01 PLN	80,00 PLN	8,50 PLN + 10% * (LHB - 40,00 PLN)
80,01 PLN	160,00 PLN	12,50 PLN + 5% * (LHB - 80,00 PLN)
160,01 PLN	320,00 PLN	16,50 PLN + 2,5% * (LHB - 160,00 PLN)
320,01 PLN	640,00 PLN	20,50 PLN + 2,5% * (LHB - 320,00 PLN)
640,01 PLN	1 280,00 PLN	28,50 PLN + 2,5% * (LHB - 640,00 PLN)
1 280,01 PLN		44,50 PLN + 1,25% * (LHB - 1280,00 PLN)

Zgodnie z Art. 11. ust. 3. pkt 3. Ustawy [85] pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca Trobalt® wydana będzie na okres 2 lat.

Zakładając, że finansowanie ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych obowiązywać będzie [REDAKTED] druga decyzja refundacyjna zostanie podjęta w [REDAKTED] [REDAKTED]

Zestawienie urzędowych cen zbytu leków Trobalt® w latach 2012 – 2015 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Urzędowe ceny zbytu produktu leczniczego Trobalt®. Zgodnie z [85].

Wariant opakowania Trobalt®	Urzędowa cena zbytu [PLN] obowiązująca w latach 2012 - 2014
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	[REDAKTED]
50 mg x 84 tab.	[REDAKTED]
50 mg x 21 tab.	[REDAKTED]
100 mg x 84 tab.	[REDAKTED]
200 mg x 84 tab.	[REDAKTED]
300 mg x 84 tab.	[REDAKTED]
400 mg x 84 tab.	[REDAKTED]

Do określenia wysokości ceny detalicznej poszczególnych opakowań produktu leczniczego Trobalt® w latach 2012 – 2014 konieczne jest określenie limitu hurtowego brutto dla DDD retygabiny (od stycznia 2012 roku wysokość marży detalicznej zależy od wysokości limitu hurtowego brutto [85]).

Od stycznia 2012 roku zgodnie z Ustawą [85] „podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15 % obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia” (Art. 15. Ust. 4.).

Ze względu na krótki okres obecności na rynku (analizowane leki dopuszczono do obrotu na rynku europejskim 28 marca 2011 roku) retygabina nie ma jeszcze ustalonej zdefiniowanej dziennej dawki (DDD; ang. *defined daily dose*). Światowa Organizacja Zdrowia tymczasowo wyznaczyła DDD retygabiny na poziomie 900 mg/d [79].

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Ze wstępnej analizy rynku wynika, że średnia dobową dawką retygabiny w fazie podtrzymującej leczenia wspomagającego (tzw. *terapia add-on*) wynieść może 900 mg (na podstawie informacji uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.).

Uwzględniając kryteria określenia DDD opublikowane przez WHO (DDD dla leków przeciwpadaczkowych określa się z uwzględnieniem średniej dobowej dawki fazy podtrzymującej terapii dorosłych pacjentów z padaczką) [80] tymczasowa wartość DDD retygabiny wynosząca 900 mg/d została uwzględniona w opracowaniu.

Określenie liczby DDD w każdym opakowaniu produktu leczniczego Trobalt® zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zawartość poszczególnych opakowań produktu leczniczego Trobalt z uwzględnieniem liczby DDD®.

Wariant opakowania Trobalt®	Zawartość retygabiny w opakowaniu [mg]	Liczba DDD (900 mg/d)
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	5 250,0	5,833
50 mg x 84 tab.	4 200,0	4,667
50 mg x 21 tab.	1 050,0	1,167
100 mg x 84 tab.	8 400,0	9,333
200 mg x 84 tab.	16 800,0	18,667
300 mg x 84 tab.	25 200,0	28,000
400 mg x 84 tab.	33 600,0	37,333

Ze względu na brak danych dotyczących sprzedaży leków Trobalt® w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie Obwieszczenia Ministra Zdrowia o nowych listach refundacyjnych a także z powodu braku danych historycznych dotyczących sprzedaży tego leku w Polsce, przy ocenie udziału poszczególnych opakowań Trobalt® w rynku retygabiny wykorzystano dane sprzedażowe leków Trobalt® w krajach europejskich, gdzie w obrocie są takie same warianty opakowań, jak w Polsce.

Poniżej przedstawiono informacje na temat kształtu rynku sprzedaży leków Trobalt® w Niemczech, Wielkiej Brytanii, Słowacji, Szwajcarii, Hiszpanii, Irlandii, Danii, Holandii, Austrii i Szwecji.

Tabela 21. Udział poszczególnych opakowań leków Trobalt® w rynku sprzedaży retygabiny w wybranych krajach europejskich. [REDACTED]

Wariant opakowania Trobalt®	Odsetek sprzedanych opakowań w									
	Niemczech	Wielkiej Brytanii	Słowacji	Szwajcarii	Hiszpanii	Irlandii	Danii	Holandii	Austrii	Szwecji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Do oceny kształtu przyszłego rynku sprzedaży retygabiny w Polsce wybrano dane sprzedażowe z Wielkiej Brytanii i Niemiec (tylko w tych krajach dostępne są wszystkie warianty opakowań leków Trobalt®, które będą dostępne w Polsce).

Wyskalowane udziały sprzedaży poszczególnych opakowań przedstawiono w Tabeli poniżej.

Tabela 22. Udział sprzedaży analizowanych wariantów opakowań Trobalt® w Niemczech i Wielkiej Brytanii.

Wariant opakowania Trobalt®	Niemcy	Wielka Brytania	Średnia
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	■	■	■
50 mg x 84 tab.	■	■	■
50 mg x 21 tab.	■	■	■
100 mg x 84 tab.	■	■	■
200 mg x 84 tab.	■	■	■
300 mg x 84 tab.	■	■	■
400 mg x 84 tab.	■	■	■
Suma	■	■	■

Udział sprzedaży opakowań przekształcono na udział danego leku w rynku sprzedaży retygabiny przedstawionym w ujęciu zdefiniowanej dziennej dawki (900 mg/d). Wyniki konwersji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Udział analizowanych wariantów opakowań Trobalt® w Niemczech i Wielkiej Brytanii w ujęciu dziennych dawek.

Wariant opakowania Trobalt®	Niemcy	Wielka Brytania	Średnia
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	■	■	■
50 mg x 84 tab.	■	■	■
50 mg x 21 tab.	■	■	■
100 mg x 84 tab.	■	■	■
200 mg x 84 tab.	■	■	■
300 mg x 84 tab.	■	■	■
400 mg x 84 tab.	■	■	■
Suma	■	■	■

Do obliczeń wysokości limitu finansowania retygabiny wykorzystano średni udział poszczególnych opakowań w rynku sprzedaży DDD retygabiny. Kalkulacja cen hurtowych brutto poszczególnych leków Trobalt® w kolejnych latach została przedstawiona poniżej.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Tabela 24. Ceny hurtowe brutto poszczególnych leków Trobalt®.

Wariant opakowania Trobalt®	Cena hurtowa brutto [PLN] obowiązująca w:			Udział w rynku DDD	Kolejność wg wzrastającego kosztu DDD*
	2012 r.	2013 r.	2014 r.		
██████████ ██████████	████	████	████	████	█
██████████	████	████	████	████	█
██████████	████	████	████	████	█
██████████	████	████	████	████	█
██████████	████	████	████	████	█
██████████	████	████	████	████	█
██████████	████	████	████	████	█

* iloraz ceny hurtowej brutto i liczby DDD w opakowaniu; ** lek wyznaczający limit; # taki sam koszt hurtowy brutto DDD w 2012 roku

Na uwagę zasługuje, że przedstawione informacje na temat kosztu poszczególnych opakowań retygabiny dotyczą sytuacji w której leki są już refundowane i obecne na rynku sprzedaży preparatów refundowanych przez co najmniej kilka miesięcy. Z wysokim prawdopodobieństwem przy pierwszym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia kształt analizowanej grupy limitowej będzie inny od wskazanego powyżej [85]. Jednakże w kolejnym Obwieszczeniu kształt analizowanej grupy limitowej prawdopodobnie będzie odzwierciedlał przedstawione informacje.

Ponieważ udział leku o najniższym koszcie hurtowym brutto za DDD retygabiny przekracza 15% obrotu ilościowego rynku analizowanej substancji czynnej zgodnie z Ustawą o refundacji leków [85] po wpisaniu produktu leczniczego Trobalt® do Wykazu będzie on lekiem wyznaczającym limit w grupie.

Na uwagę zasługuje, że niezależnie od przyjętego źródła informacji udział opakowania Trobalt® zawierającego 84 tabletki po 50 mg retygabiny będzie wyższy od 15%, co oznacza, że niezależnie od przyjętego źródła informacji wspomniany wariant opakowania Trobalt® będzie wyznaczał limit finansowania.

Określenie cen detalicznych dla poszczególnych preparatów retygabiny zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ceny detaliczne poszczególnych leków Trobalt® przy założeniu ich refundacji i wpisaniu do wspólnej grupy limitowej.

Wariant opakowania Trobalt®	Cena detaliczna [PLN] obowiązująca w roku:		
	2012	2013	2014 i w kolejnych
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████

* lek wyznaczający limit.

Średni koszt mg substancji czynnej określono ze wzoru:

$$\bar{C}_{mg} = \sum_{i=1}^n U_i \cdot \frac{C_i}{Z_i}$$

gdzie:

 \bar{C}_{mg} - to średni koszt mg retygabiny z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (pacjent i NFZ), C_i - to cena detaliczna wariantu i -tego opakowania produktu leczniczego Trobalt®, U_i - to udział danego leku w rynku DDD retygabiny, Z_i - to zawartość retygabiny w wariantcie i -tym opakowania produktu leczniczego Trobalt®.

Tak określony koszt zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Średni koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne 1 mg i DDD refundowanej retygabiny w latach 2011 - 2014.

Parametr	Wartość parametru w roku:		
	2012	2013	2014 i w kolejnych
Średni koszt mg	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Z przedstawionych informacji wynika, że z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i pacjent) koszt stosowania jednostkowego retygabiny w warunkach polskich mieścić się będzie w zakresie od █████ PLN w 2012 roku do █████ PLN w 2014 roku.

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki odpornej na leczenie

W chwili obecnej (kwiecień 2012 roku) finansowanie ze środków publicznych farmakoterapii padaczki przebiega w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. z uwzględnieniem dwóch zakresów wskazań: padaczka i padaczka oporna na leczenie [81], [83].

Finansowaniu ze środków publicznych w ramach leczenia padaczki podlegają leki starszej generacji: kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, karbamazepina, benzodiazepiny, diazepam, klonazepam, etosuksymid, fenobarbital, fenytoina, primidon [83].

W leczeniu padaczki lekoopornej ze środków publicznych współfinansowane jest stosowanie siedmiu substancji czynnych: gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny, topiramatu oraz wigabatryny [83].

Wszystkie wyżej wymienione substancje czynne wpisane są do Wykazu refundowanych produktów leczniczych wydawanych świadczeniobiorcy z padaczką oporną na leczenie za odpłatnością ryczałtową [83].

W Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych znajduje się 12 grup limitowych uwzględniających 150 leków zawierających jedną z siedmiu substancji czynnych stosowanych w leczeniu padaczki odpornej na leczenie [83].

Zestawienie wszystkich ww. leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Produkty lecznicze których stosowanie w leczeniu padaczki lekoopornej jest współfinansowane ze środków publicznych [81], [83], [133].

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
1	Gabapentinum	GABATEM, kaps. twarde, 100 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	27,48	16,9	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	13,78	13,7	-
2	Gabapentinum	GABATEM, kaps. twarde, 300 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	78,14	50,71	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	30,63	47,51	-
3	Gabapentinum	GABATEM, kaps. twarde, 400 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	99,22	67,61	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	34,81	64,41	-
4	Gabapentinum	GABATEM, tabl. powł., 600 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	99,47	99,47	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,56	95,91	-

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
5	Gabapentinum	GABATEM, tabl. powł., 800 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	108	129,8	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,74	125,06	-
6	Gabapentinum	Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	29,79	16,9	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	16,09	13,7	431,10
7	Gabapentinum	Gabagamma 300, kaps. twarde, 300 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	83,92	50,71	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	36,41	47,51	336,00
8	Gabapentinum	Gabagamma 400, kaps. twarde, 400 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	102,68	67,61	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	38,27	64,41	111,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
9	Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	100,87	100,87	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,56	97,31	9 497,20
10	Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	135,56	135,22	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,08	130,48	6 255,60
11	Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	27,48	16,9	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	13,78	13,7	6 564,50
12	Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	67,61	67,61	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	64,41	10 903,10

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
13	Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	50,72	50,71	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,21	47,51	16 798,50
14	Gabapentinum	Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	27,25	16,9	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	13,55	13,7	1 492,50
15	Gabapentinum	Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	74,67	50,71	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	27,16	47,51	2 634,40
16	Gabapentinum	Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	95,75	67,61	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	31,34	64,41	820,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
17	Gabapentinum	Neuran 600, tabl. powl., 600 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	99,47	99,47	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,56	95,91	1 432,50
18	Gabapentinum	Neuran 800, tabl. powl., 800 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	135,57	135,22	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,09	130,48	1 640,70
19	Gabapentinum	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	49,71	16,9	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	36,01	13,7	10 704,50
20	Gabapentinum	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	104,3	50,71	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	56,79	47,51	12 159,10

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
21	Gabapentinum	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	138,51	67,61	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	74,1	64,41	7 793,10
22	Gabapentinum	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	170,99	101,42	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	73,13	97,86	5 666,80
23	Gabapentinum	Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	165,64	135,22	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	35,16	130,48	2 385,40
24	Gabapentinum	Symleptic, tabl. powł., 600 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	109,61	101,42	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	11,75	97,86	191,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
25	Gabapentinum	Symleptic, tabl. powl., 800 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	149,31	135,22	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	18,83	130,48	98,00
26	Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	32,19	16,9	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	18,49	13,7	452,60
27	Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	91,31	50,71	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	43,8	47,51	443,00
28	Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 400 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	114,93	67,61	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	50,52	64,41	147,00

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
29	Lamotryginum	EPITRIGINE 100mg, tabl. powł., 100 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	33,24	33,24	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	30,04	-
30	Lamotryginum	EPITRIGINE 100mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	33,07	33,07	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	29,87	3,00
31	Lamotryginum	EPITRIGINE 25mg, tabl. powł., 25 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	9,22	8,6	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,82	5,4	69,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
32	Lamotryginum	EPITRIGINE 25mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 25 mg	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	9,13	8,27	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,06	5,07	9,00
33	Lamotryginum	EPITRIGINE 50mg, tabl. powł., 50 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	17,57	17,2	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,57	14	80,00
34	Lamotryginum	EPITRIGINE 50mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	17,45	16,54	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,11	13,34	3,00

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
35	Lamotryginum	LAMITRIN S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 5 mg	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	8,46	1,65	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	8,46	0	12 075,00
36	Lamotryginum	LAMITRIN S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 25 mg	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	19,83	8,27	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	14,76	5,07	8 454,00
37	Lamotryginum	LAMITRIN S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 100 mg	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	75,82	33,07	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	45,95	29,87	368,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
38	Lamotryginum	LAMOTRIX, tabl. , 25 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	11,77	8,6	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,37	5,4	35 154,00
39	Lamotryginum	LAMOTRIX, tabl. , 50 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	23,5	17,14	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	9,56	13,94	58 181,00
40	Lamotryginum	LAMOTRIX, tabl. , 100 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	34,39	34,39	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	31,19	107 738,53

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
41	Lamotryginum	Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,025 g	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	11,46	8,27	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,39	5,07	1 891,00
42	Lamotryginum	Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,1 g	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	33,07	33,07	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	29,87	3 997,00
43	Lamotryginum	Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,05 g	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	21,49	16,54	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	8,15	13,34	2 092,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
44	Lamotryginum	Lamilept, tabl. , 100 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	34,39	34,39	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	31,19	3 620,00
45	Lamotryginum	Lamilept, tabl. , 50 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	23,59	17,2	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	9,59	14	3 003,00
46	Lamotryginum	Lamilept, tabl. , 25 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	11,8	8,6	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,4	5,4	2 167,00

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
47	Lamotryginum	Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 25 mg	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	18,74	13,78	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	8,16	10,58	-
48	Lamotryginum	Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	55,15	55,12	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,23	51,92	-
49	Lamotryginum	Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	38,18	27,56	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	13,82	24,36	-

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
50	Lamotryginum	LAMITRIN, tabl. , 50 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	28,54	17,2	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	14,54	14	136 294,87
51	Lamotryginum	LAMITRIN, tabl. , 100 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	34,39	34,39	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	31,19	145 873,27
52	Lamotryginum	LAMITRIN, tabl. , 100 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	66,67	66,67	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	63,47	65 506,67

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
53	Lamotryginum	LAMITRIN, tabl. , 25 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	16,45	8,6	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	11,05	5,4	89 866,60
54	Lamotryginum	Plexxo 100, tabl. , 100 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	38,49	34,39	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	7,3	31,19	10 639,00
55	Lamotryginum	Plexxo 25, tabl. , 25 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	21,07	8,6	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	15,67	5,4	1 516,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
56	Lamotryginum	Plexxo 50, tabl. , 50 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	27,39	17,2	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	13,39	14	5 210,00
57	Lamotryginum	Symla 100, tabl. , 100 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	32,22	32,22	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	29,02	10 201,00
58	Lamotryginum	Symla 25, tabl. , 25 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	11,82	8,6	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,42	5,4	5 984,00

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
59	Lamotryginum	Symla 50, tabl. , 50 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	23,57	17,2	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	9,57	14	7 408,67
60	Lamotryginum	Trogine 200mg, tabl. , 200 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	102,06	68,78	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	36,48	65,58	383,00
61	Lamotryginum	Trogine 25mg, tabl. , 25 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	11,82	8,6	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,42	5,4	1 913,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
62	Lamotryginum	Trogine 50mg, tabl. , 50 mg	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	23,56	17,2	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	9,56	14	3 367,00
63	Levetiracetamum	Kepra , tabl. powl. , 750 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	241,7	223,23	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	21,67	220,03	17 381,80
64	Levetiracetamum	Kepra , tabl. powl. , 750 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	470,87	446,46	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	29,74	441,13	1 759,00

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
65	Levetiracetamum	Keppra , roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	288,53	288,53	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	285,33	12 407,00
66	Levetiracetamum	Keppra , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	166.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania pozajelitowego - lewetiracetam	665,1	665,1	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	661,9	9,00
67	Levetiracetamum	Keppra , tabl. powł., 250 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	85,66	74,41	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	14,45	71,21	28 968,80

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
68	Levetiracetamum	Keppra , tabl. powł., 250 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	164,48	148,82	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	18,86	145,62	3 699,00
69	Levetiracetamum	Keppra , tabl. powł., 500 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	164,48	148,82	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	18,86	145,62	72 273,00
70	Levetiracetamum	Keppra , tabl. powł., 500 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	318,1	297,64	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	24,02	294,08	17 266,20

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
71	Levetiracetamum	Kepra , tabl. powl., 1000 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	318,1	297,64	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	24,02	294,08	42 708,00
72	Levetiracetamum	Kepra , tabl. powl., 1000 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	623,67	595,28	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	35,5	588,17	11 860,20
73	Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	74,41	74,41	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	71,21	53

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
74	Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	148,82	148,82	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	145,62	1
75	Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	148,82	148,82	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	145,62	176
76	Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	297,66	297,64	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,58	294,08	20

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
77	Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	223,24	223,23	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,21	220,03	11
78	Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	446,48	446,46	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,35	441,13	-
79	Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	297,66	297,64	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,58	294,08	77

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
80	Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powł., 1000 mg	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	595,32	595,28	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	7,15	588,17	13
81	Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powł., 150 mg	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	36,77	33,67	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,3	30,47	1 468,00
82	Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powł., 300 mg	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	63,67	63,67	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	60,47	6 968,40

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
83	Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 600 mg	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	119,67	119,67	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	116,47	10 923,60
84	Oxcarbazepinum	Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml	160.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postacie farmaceutyczne	105,82	105,82	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	102,62	10 830,00
85	Oxcarbazepinum	Trileptal, tabl. , 150 mg	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	38,9	33,67	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	8,43	30,47	20 525,40

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
86	Oxcarbazepinum	Trileptal, tabl. , 300 mg	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	71,76	67,35	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	7,61	64,15	109 209,80
87	Oxcarbazepinum	Trileptal, tabl. , 600 mg	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	134,69	134,69	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	131,49	93 676,00
88	Tiagabinum	Gabitril, tabl. powl., 5 mg	162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	97,29	97,29	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	94,09	14 214,40

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
89	Tiagabinum	Gabitril, tabl. powl., 10 mg	162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	191,75	191,75	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	188,55	23 227,60
90	Tiagabinum	Gabitril, tabl. powl., 15 mg	162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	284,58	284,58	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	281,38	6 453,00
91	Topiramatum	EPILANIA, tabl. powl., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	15,42	14,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,46	10,96	-

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
92	Topiramatum	EPILANIA, tabl. powl., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	29,17	28,31	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,06	25,11	-
93	Topiramatum	EPILANIA, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	55,46	55,46	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	52,26	-
94	Topiramatum	EPILANIA, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	104,53	104,53	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	101,33	2,00
95	Topiramatum	EPIRAMAT, tabl. powl., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	15,24	14,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,28	10,96	5 730,14

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
96	Topiramatum	EPIRAMAT, tabl. powl., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	25,46	25,46	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	22,26	7 243,00
97	Topiramatum	EPIRAMAT, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	43,75	43,75	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	40,55	9 432,00
98	Topiramatum	EPIRAMAT, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	77,92	77,92	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	74,72	2 668,50
99	Topiramatum	ETOPRO, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	102,22	102,22	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	99,02	4 256,93

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
100	Topiramatum	ETOPRO, tabl. powl., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	30,32	28,31	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,21	25,11	9 488,86
101	Topiramatum	ETOPRO, tabl. powl., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	16	14,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,04	10,96	4 710,86
102	Topiramatum	ETOPRO, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	56,62	56,62	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	53,42	9 410,29
103	Topiramatum	Epitoram, tabl. powl., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	15,29	14,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,33	10,96	1 078,00

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
104	Topiramatum	Epitoram, tabl. powl., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	27,14	27,14	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	23,94	1 606,00
105	Topiramatum	Epitoram, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	41,83	41,83	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	38,63	1 794,00
106	Topiramatum	Epitoram, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	78,5	78,5	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	75,3	721,00
107	Topiramatum	Erudan, tabl. powl., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	16,23	14,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,27	10,96	1 215,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
108	Topiramatum	Erudan, tabl. powl., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	28,01	28,01	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	24,81	2 846,00
109	Topiramatum	Erudan, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	53,6	53,6	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	50,4	3 209,00
110	Topiramatum	Erudan, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	100,61	100,61	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	97,41	1 495,00
111	Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	23,64	23,64	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	20,44	431,00

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
112	Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	41,93	41,93	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	38,73	249,00
113	Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	74,25	74,25	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	71,05	647,00
114	Topiramatum	Symtopiram, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	77,92	77,92	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	74,72	86,00
115	Topiramatum	Symtopiram, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	43,75	43,75	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	40,55	262,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
116	Topiramatum	Symtopiram, tabl. powl., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	25,46	25,46	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	22,26	130,00
117	Topiramatum	Symtopiram, tabl. powl., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	15,24	14,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,28	10,96	54,00
118	Topiramatum	TORAMAT, tabl. , 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	16,75	15,17	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,78	11,97	3 371,73
119	Topiramatum	TORAMAT, tabl. , 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	27,11	27,11	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	23,91	5 319,20

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
120	Topiramatum	TORAMAT, tabl. , 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	46,56	46,56	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	43,36	4 814,67
121	Topiramatum	TORAMAT, tabl. , 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	82,91	82,91	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	79,71	1 580,00
122	Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	16,41	14,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,45	10,96	70 326,75
123	Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	31,13	28,31	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,02	25,11	115 539,92

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
124	Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	59,39	56,62	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,97	53,42	145 544,60
125	Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	113,43	113,24	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,39	110,04	57 034,71
126	Topiramatum	Topamax, kaps. , 15 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	21,32	18,2	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,32	15	4 084,50
127	Topiramatum	Topamax, kaps. , 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	34,27	30,33	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	7,14	27,13	5 701,90

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
128	Topiramatum	TopiLEK 100, tabl. powl., 0,1 g	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	36,97	36,97	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	33,77	1 585,00
129	Topiramatum	TopiLEK 200, tabl. powl., 2 g	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	68,71	68,71	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	65,51	866,00
130	Topiramatum	TopiLEK 25, tabl. powl., 0,025 g	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	10,8	10,8	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	7,6	667,00
131	Topiramatum	TopiLEK 50, tabl. powl., 0,05 g	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	19,92	19,92	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	16,72	1 185,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
132	Topiramatum	Topigen, tabl. powł., 25 miligram	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	15,24	14,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,28	10,96	1 280,00
133	Topiramatum	Topigen, tabl. powł., 50 miligram	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	25,46	25,46	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	22,26	984,00
134	Topiramatum	Topigen, tabl. powł., 100 miligram	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	43,75	43,75	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	40,55	1 440,00
135	Topiramatum	Topigen, tabl. powł., 200 miligram	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	77,92	77,92	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	74,72	281,00

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
136	Topiramatum	Topimatil, tabl. powl., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	17,62	14,16	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,66	10,96	150,00
137	Topiramatum	Topimatil, tabl. powl., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	31,24	28,31	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,13	25,11	228,00
138	Topiramatum	Topimatil, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	55,44	55,44	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	52,24	239,00
139	Topiramatum	Topimatil, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	99,32	99,32	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	96,12	48,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
140	Topiramatum	Topiran 100mg, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	69,05	69,05	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	65,85	96,00
141	Topiramatum	Topiran 100mg, tabl. powl., 100 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	37,31	37,31	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	34,11	232,60
142	Topiramatum	Topiran 200mg, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	128,51	128,51	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,27	124,24	9,00
143	Topiramatum	Topiran 200mg, tabl. powl., 200 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	69,05	69,05	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	65,85	121,93

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
144	Topiramatum	Topiran 25mg, tabl. powł., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	20,17	20,17	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	16,97	83,00
145	Topiramatum	Topiran 25mg, tabl. powł., 25 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	10,97	10,97	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	7,77	146,00
146	Topiramatum	Topiran 50mg, tabl. powł., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	37,31	37,31	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	34,11	82,00
147	Topiramatum	Topiran 50mg, tabl. powł., 50 mg	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	20,17	20,17	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	16,97	109,00

8.2. Status finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

L.p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Sprzedaż I – XI 2011 r.
148	Vigabatrinum	Sabril, tabl. powl., 500 mg	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne	255,32	255,32	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	252,12	28 457,55
149	Vigabatrinum	Sabril, granulát do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg	162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne	144,4	144,4	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	141,2	18 469,46
150	Vigabatrinum	Sabril, tabl. powl., 500 mg (blistry)	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne	235,68	235,68	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2	232,48	-

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Zestawienie danych kosztowych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w terapii padaczki lekoopornej sugeruje, że:

- finansowanie analizowanych produktów leczniczych ze środków publicznych odbywa się w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w zakresie wskazań „padaczka oporna na leczenie” (leki podstawowe współfinansowane ze środków publicznych w zakresie wskazań objętych refundacją „padaczka”),
- sposób refundacji analizowanych produktów leczniczych uwzględnia odpłatność ryczałtową pacjenta do wysokości limitu ustalonego przez najtańszy odpowiednik w danej grupie limitowej dopełniający do 15% obrotu ilościowego w grupie,
- do grupy limitowej zaliczane są produkty lecznicze zawierające taką samą nazwę międzynarodową (substancję czynną) i taką samą postać farmaceutyczną; nie utworzono grup limitowych uwzględniających różne substancje czynne co sugeruje, iż Ministerstwo Zdrowia uznaje wymienione substancje czynne za interwencje o różnym działaniu terapeutycznym, różnej skuteczności, rozbieżności wskazań do stosowania i/albo różnym mechanizmie działania,
- w przypadku braku odpowiedników generycznych podstawa limitu refundacji danej grupy terapeutyczno-limitowej ustalana jest na poziomie ceny detalicznej produktu oryginalnego (Sabril®, Gabitril®).

8.3. Rynek sprzedaży leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie

Na podstawie informacji uzyskanych z załączników IV.13.1. Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia [156], [157], [158], [159], [160] określono wielkość analizowanego rynku sprzedaży leków stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej w okresie od stycznia 2007 do końca IV kwartału 2011 roku. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Pominięto ostatni kwartał 2011 roku ze względu na możliwość wzrostu podaży leków wynikającej z oczekiwanej zmiany ustawodawstwa w zakresie refundacji leków (prawdopodobny wzrost podaży wynikający z obaw pacjentów przed wzrostem cen leków).

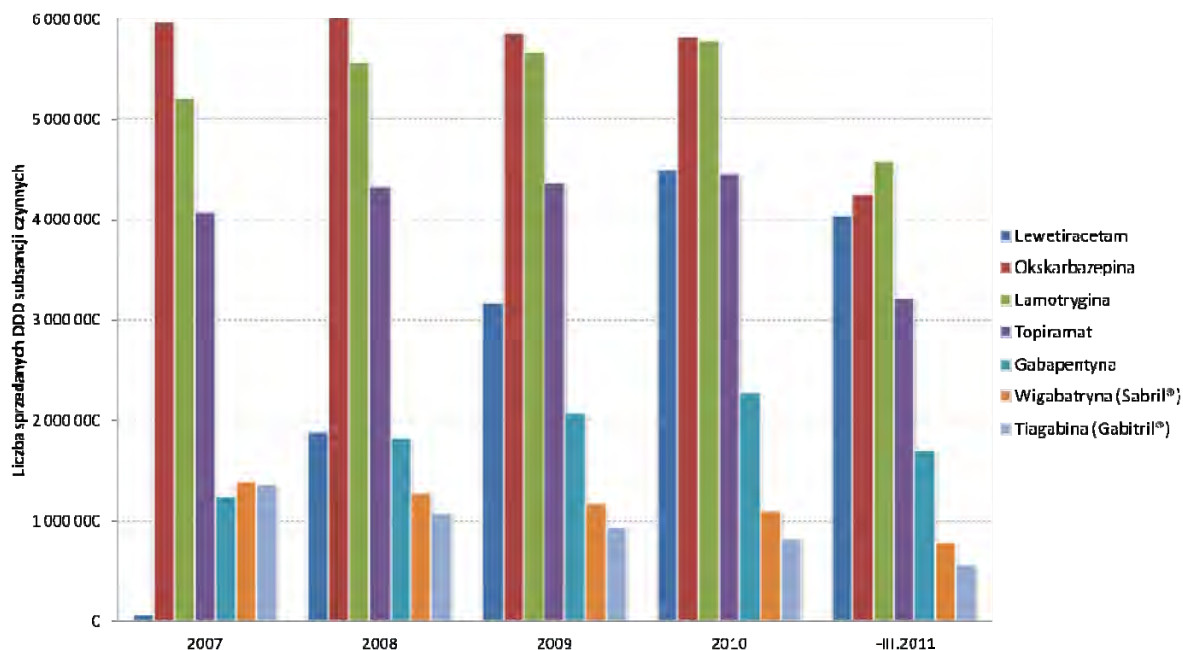
8.3. Rynek sprzedaży leków stosowanych w terapii padaczki opornej na leczenie.

Tabela 28. Wielkość rynku sprzedaży leków stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej.

Substancja czynna	Liczba sprzedanych mg substancji czynnych we wskazanym okresie					Wielkość rynku sprzedaży w ujęciu DDD				
	2007	2008	2009	2010	I-III.2011	2007	2008	2009	2010	I-III.2011
Lewetiracetam	92 457 500	2 826 377 500	4 760 653 750	6 752 765 000	6 066 765 000	61 638	1 884 252	3 173 769	4 501 843	4 044 510
Okskarbazepina	5 969 237 550	6 014 973 351	5 856 521 501	5 830 016 799	4 249 144 500	5 969 238	6 014 973	5 856 522	5 830 017	4 249 145
Lamotrygina	1 562 618 248	1 672 421 177	1 702 051 773	1 735 048 803	1 373 960 402	5 208 727	5 574 737	5 673 506	5 783 496	4 579 868
Topiramát	1 221 086 633	1 298 511 685	1 308 618 516	1 336 225 836	962 482 825	4 070 289	4 328 372	4 362 062	4 454 086	3 208 276
Gabapentyna	2 230 231 200	3 270 608 600	3 722 684 000	4 098 917 285	3 077 963 000	1 239 017	1 817 005	2 068 158	2 277 176	1 709 979
Wigabatryna (Sabril®)	2 768 098 500	2 537 764 665	2 324 992 500	2 201 114 000	1 548 676 500	1 384 049	1 268 882	1 162 496	1 100 557	774 338
Tiagabina (Gabitril®)	40 869 475	32 038 625	28 020 750	24 598 000	16 711 350	1 362 316	1 067 954	934 025	819 933	557 045
Suma	13 884 599 106	17 652 695 603	19 703 542 789	21 978 685 723	17 295 703 577	19 295 275	21 956 176	23 230 537	24 767 109	19 123 161

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Dynamika zmian wielkości segmentów sprzedaży przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 1. Dynamika wysokości zużycia DDD substancji czynnych stosowanych w padaczce odpornej na leczenie w okresie od stycznia 2007 do października 2011 roku. Na podstawie [156], [157], [158], [159], [160].

Na uwagę zasługuje, że wykorzystanie większości substancji czynnych z analizowanego rynku jest w miarę stabilne, podczas gdy stopień wykorzystania lewetiracetamu wykładniczo rośnie w analizowanym okresie. Może to sugerować, że lewetiracetam najczęściej jest stosowany jako kolejny lek w politerapii wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Na polskim rynku sprzedaży preparatów stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej w analizowanym okresie dostępne były trzy oryginalne produkty lecznicze objęte ochroną patentową: Keppra® (lewetiracetam), Sabril® (wigabatryna) oraz Gabitril® (tiagabina).

Spośród ww. produktów leczniczych najpóźniej decyzję refundacyjną uzyskał preparat Keppra® (refundowany od grudnia 2007 roku).

Wspomniany produkt leczniczy w pierwszym roku refundacji (2008) osiągnął udział wynoszący 8,6% analizowanego rynku w ujęciu DDD; w kolejnych latach jego udział rósł osiągając w okresie od stycznia 2011 do końca września 2011 roku poziom 21,1%.

We wspomnianym okresie najwyższy udział w rynku sprzedaży DDD leków stosowanych w terapii padaczki lekoopornej mają: lamotrygina (23,9%) oraz okskarbazepina (22,2%).

Następnie plasują się preparaty lewetiracetamu (21,1%) oraz preparaty topiramatu (16,8%).

Pozostałe preparaty zawierające gabapentynę, wigabatrynę lub tiagabinę cechuje udział w analizowanym rynku $\leq 10\%$.

Mając na uwadze rozbieżność w trendach wykorzystania poszczególnych substancji z analizowanego rynku (por. Wykres 1.) ekstrapolacje wielkości rynku przeprowadzono osobno dla każdej substancji czynnej.

Wyniki ekstrapolacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Tabela 29. Prognoza wielkości analizowanego rynku.

Substancja czynna	Wielkość rynku w ujęciu DDD określona na podstawie danych NFZ [156], [157], [158], [159], [160]					Wyniki ekstrapolacji			
	2007	2008	2009	2010	I-III.2011	2012	2013	2014	2015
Lewetiracetam	61 638	1 884 252	3 173 769	4 501 843	4 044 510				
Okskarbazepina	5 969 238	6 014 973	5 856 522	5 830 017	4 249 145				
Lamotrygina	5 208 727	5 574 737	5 673 506	5 783 496	4 579 868				
Topiramet	4 070 289	4 328 372	4 362 062	4 454 086	3 208 276				
Gabapentyna	1 239 017	1 817 005	2 068 158	2 277 176	1 709 979				
Wigabatryna (Sabril®)	1 384 049	1 268 882	1 162 496	1 100 557	774 338				
Tiagabina (Gabitril®)	1 362 316	1 067 954	934 025	819 933	557 045				
Suma	19 295 275	21 956 176	23 230 537	24 767 109	19 123 161				

Określono, że w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku wielkość rynku sprzedaży DDD wynosić będzie odpowiednio: 22 720 729, 23 063 771, 23 441 082 i 23 978 683.

Na uwagę zasługuje, że jeżeli dalszy wzrost wykorzystania lewetiracetamu będzie obserwowany w kolejnych latach jego udział w rynku sprzedaży leków przeciwpadaczkowych stosowanych w padaczce opornej na leczenie wzrośnie do prawie 40% w 2015 roku. Wiązać się to będzie ze znacznymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego gdyż jak wykazano poniżej stosowanie lewetiracetamu wiąże się z jednym z najwyższych kosztów dziennego stosowania z perspektywy płatnika publicznego.

Średni koszt DDD poszczególnych substancji czynnych określony z wykorzystaniem wysokości sprzedaży poszczególnych wariantów opakowań produktów leczniczych dostępnych w Polsce w okresie od stycznia 2011 do grudnia 2011 roku [133] przedstawiono w tabeli poniżej.

W obliczeniach uwzględniono kwoty refundacji oraz wysokości odpłatności pacjenta za leki refundowane zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 27 lutego 2012 roku [83].

Zgodnie z Projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia wchodzącym w życie 1 maja 2012 roku [161] z koszty związane ze stosowaniem leków z analizowanego rynku sprzedaży nie ulegną istotnym zmianą, jednakże mając na uwadze Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [162] w niniejszym opracowaniu uwzględniono aktualnie obowiązujące informacje dotyczące kosztu analizowanych leków (kwiecień 2012 roku).

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Tabela 30. Koszt DDD substancji czynnych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej w 2012 roku. Na podstawie [83], [133].

Substancja czynna	Średni koszt DDD ważony liczbą sprzedanych opakowań		Minimalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów		Maksymalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów	
	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ
Lewetiracetam	0,82 PLN	9,05 PLN	0,11 PLN	8,55 PLN	1,73 PLN	198,57 PLN
Okскарbazepina	0,27 PLN	4,38 PLN	0,11 PLN	3,88 PLN	1,12 PLN	6,84 PLN
Lamotrygina	0,98 PLN	3,00 PLN	0,16 PLN	0,00 PLN	16,92 PLN	3,28 PLN
Topiramát	0,65 PLN	5,49 PLN	0,11 PLN	3,11 PLN	2,85 PLN	5,90 PLN
Gabapentyna	1,23 PLN	2,88 PLN	0,11 PLN	2,47 PLN	6,48 PLN	2,94 PLN
Wigabatryna (Sabril®)	0,16 PLN	10,38 PLN	0,13 PLN	9,30 PLN	0,26 PLN	11,30 PLN
Tiagabina (Gabitril®)	0,21 PLN	11,30 PLN	0,13 PLN	11,26 PLN	0,38 PLN	11,31 PLN

8.3. Rynek sprzedaży leków stosowanych w terapii padaczki odpornej na leczenie.

8.4. Proponowany sposób refundacji produktu leczniczego Trobalt®.

W chwili obecnej (kwiecień 2012 roku) z perspektywy pacjenta najdroższą substancją czynną stosowaną w leczeniu padaczki odpornej na leczenie jest gabapentyna (1,23 PLN/DDD).

Koszt pozostałych substancji z perspektywy pacjenta jest stosunkowo niski i wynosi od 0,16 PLN do 0,98 PLN za DDD.

Z punktu widzenia płatnika publicznego średni koszt definiowanej dziennej dawki substancji czynnych z analizowanego rynku mieści się w zakresie od 2,88 PLN (gabapentyna) do 11,30 PLN (tiagabina).

Do najdroższych dla płatnika publicznego substancji czynnych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej należą:

- tiagabina ze średnim kosztem DDD wynoszącym 11,30 PLN,
- wigabatryna (10,38 PLN/DDD) oraz
- lewetiracetam (9,05 PLN/DDD).

Z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne średni koszt definiowanej dziennej dawki substancji czynnej stosowanej w terapii padaczki odpornej na leczenie w 2012 roku mieści się w zakresie od 3,98 PLN (lamotrygina) do 11,51 PLN (tiagabina).

8.4. Proponowany sposób refundacji produktu leczniczego Trobalt®

Przedstawione w poprzednim rozdziale strategii finansowania ze środków publicznych stosowania leków przeciwpadaczkowych wśród pacjentów z padaczką lekooporną sugerują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji retygabiny, poszczególne warianty opakowań produktu leczniczego Trobalt® z wysokim prawdopodobieństwem będą:

- wpisane do Wykazu refundowanych produktów leczniczych stosowanych w chorobach przewlekłych,
- zaliczone do kategorii najwyższej dostępności dla pacjenta (odpłatność ryczałtowa za opakowanie),
- podobnie jak oryginalne produkty Sabril® i Gabitril® zostaną zaliczone do osobnej grupy limitowej,
- refundowane do wysokości limitu refundacji określanego na poziomie własnej ceny detalicznej.

Podmiot odpowiedzialny, firma GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., proponuje dodanie w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych kolejnej grupy limitowej, w ramach której stosowanie retygabiny w terapii wspomagającej padaczki lekoopornej będzie współfinansowane ze środków publicznych ale wyłącznie w sytuacji braku tolerancji lub braku skuteczności stosowania leków przeciwpadaczkowych z grupy Epi-lo.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Robocza nazwa proponowanego zakresu wskazań objętych refundacją brzmi „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)”.

Uzasadnienie stworzenia osobnej jednostki chorobowej w Wykazie dla ocenianej technologii lekowej uwzględnia następujące aspekty:

- [REDAKTOWANE] nowatorskiej pod względem mechanizmu działania technologii lekowej i tym samym ochrona budżetu płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wykorzystania ocenianej interwencji,
- skuteczność kliniczna ocenianej interwencji określona na próbie pacjentów, u których większość leków stosowanych w padaczce lekoopornej nie była efektywna oraz
- unikatowy mechanizm działania retygabiny.

W rozdziale 8.1. wykazano, że przy proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny cenach zbytu leków Trobalt® z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne średni koszt dziennego stosowania retygabiny w 2012 roku wyniesie [REDAKTOWANE] koszt retygabiny stosowanej w dawce 900 mg/d).

Określony koszt dziennej dawki retygabiny jest [REDAKTOWANE] w poprzednim rozdziale kosztu leczenia z wykorzystaniem wszystkich substancji czynnych stosowanych w padaczce odpornej na leczenie (gabapentyny, lewetiracetamu, lamotryginy, okskarbazepiny, tiagabiny, topiramatu oraz wigabatryny).

Realizując politykę odpowiedzialności społecznej, firma GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. proponuje ograniczenie populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Trobalt®.

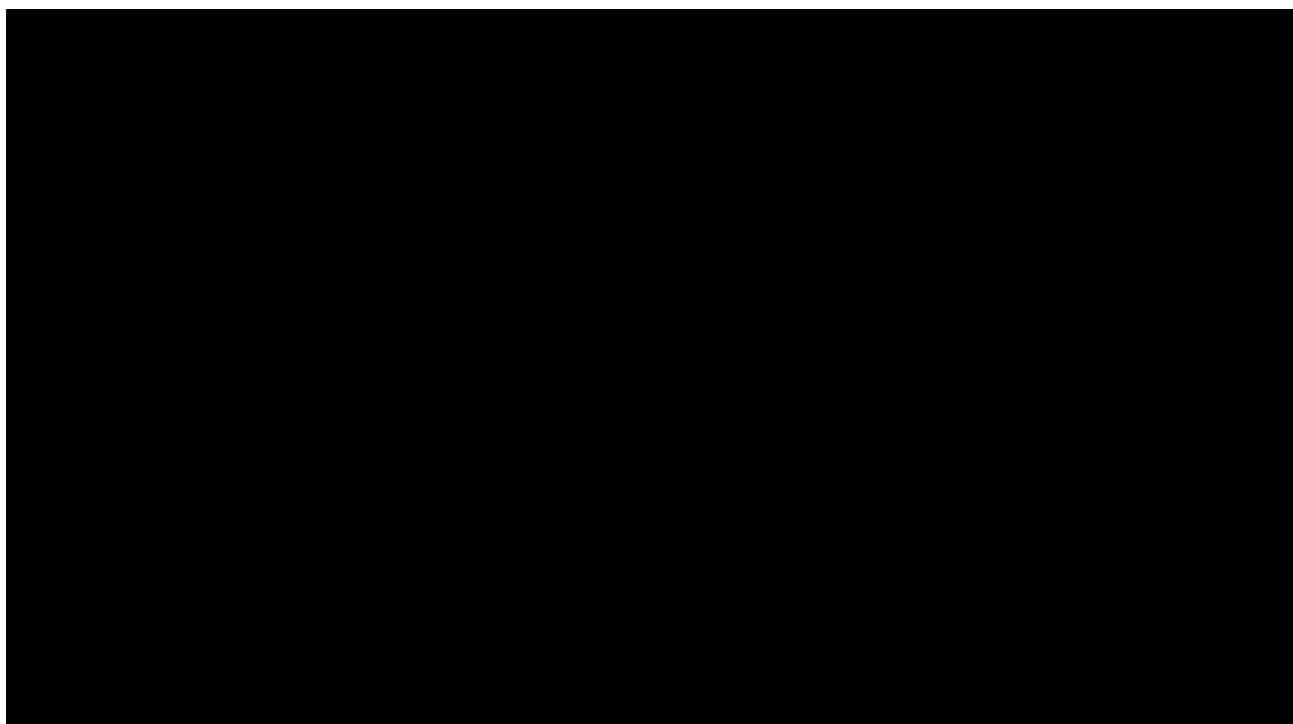
Stworzenie dla ocenianej technologii lekowej odrębnej jednostki chorobowej uwzględniającej tylko tych pacjentów, u których aktualnie finansowane ze środków publicznych leki stosowane terapii wspomagającej (dodanej) padaczki lekoopornej są nieskuteczne stanowi zabezpieczenie płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wykorzystania ocenianej interwencji w przypadku jej refundacji na zasadach refundacji jak leków gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny, topiramatu oraz wigabatryny.

W rozdziale 8.3. przedstawiono dynamikę zmian wysokości wykorzystania poszczególnych leków z analizowanego rynku sprzedaży. Wynikało z niej, że stopień wykorzystania lewetiracetamu, jednego z najdroższych schematów leczenia padaczki lekoopornej, rośnie wykładniczo. Przeprowadzona ekstrapolacja wykazała, iż do 2015 roku udział lewetiracetamu w analizowanym rynku osiągnąć może nawet poziom 40% - stale rosnący udział w rynku lewetiracetamu może w horyzoncie kilku kolejnych lata spowodować dominację jednej z najdroższych substancji czynnej na polskim rynku.

Uwzględnienie retygabiny w ramach terapii wspomagającej III rzutu padaczki odpornej na leczenie spowoduje, że analogiczny do lewetiracetamu trend wykorzystania retygabiny nie będzie możliwy do osiągnięcia.

Z drugiej strony propozycja firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. umożliwi stosowanie produktu leczniczego Trobalt® wśród pacjentów o najwyższych potrzebach zdrowotnych (nieodpowiadających na leczenie z wykorzystaniem leków o standardowym mechanizmie działania).

Proponowaną przez Podmiot odpowiedzialny strategię finansowania wraz z estymowaną wielkością populacji docelowej przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 2. Proponowana strategia finansowania ocenianej technologii lekowej. Rozmiar kul skorelowany z wielkością populacji docelowej dla technologii lekowej finansowanej ze środków publicznych dla wskazanych jednostek chorobowych- szczegóły obliczeń wskazane w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

Poza przedstawionym aspektem kosztowym, za realizacją wskazanej strategii finansowania ocenianej technologii lekowej przemawia również charakter pacjentów włączonych do badań klinicznych oceniających skuteczność stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu (por. rozdział 4.).

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

W badaniach klinicznych retygabina była podawana głównie w populacji pacjentów z ciężką postacią padaczki lekoopornej, stosujących co najmniej dwa inne leki przeciwpadaczkowe (70% chorych), które jednak nie umożliwiały całkowitej kontroli choroby. Retygabina wykazywała skuteczność nawet wśród pacjentów, wśród których stosowano najnowsze leki (lakoamid, eslikarbazepina, zonisamid, pregabalina) [60], [97].

Mając powyższe na uwadze należy sądzić, iż pacjenci włączeni do badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo retygabiny różnili się pod względem stopnia zaawansowania choroby i tolerancji na leki przeciwpadaczkowe od pacjentów włączonych do badań oceniających substancje czynne dostępne na polskim rynku.

Graficznie uzasadnienie odrębności populacji zostało przedstawione na rysunku poniżej.

8.4. Proponowany sposób refundacji produktów leczniczych Trobalt®.

Rysunek 1. Schemat zmian charakteru populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

O powyższym może świadczyć fakt, iż najnowsze badanie kliniczne dotyczące dostępnych na polskim rynku substancji czynnych zostało opublikowane w 2008 roku przez Noachtar S. i wsp. i dotyczyło oceny skuteczności klinicznej zastosowania lewetiracetamu w ramach badania zakończonego w grudniu 2004 roku [134].

Od 2004 roku większość państw europejskich rozpoczęła refundację lewetiracetamu tym samym poddając ekspozycji na tą substancję czynną pacjentów z padaczką oporną na leczenie.

Do aspektów przemawiających za zasadnością finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych należy dodać innowacyjny, specyficzny mechanizm działania retygabiny, odmienny od innych leków przeciwpadaczkowych (por. rozdział 2.9.1.2.).

Mając powyższe na uwadze uwzględniono strategię finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych zakładając:

- utworzenie jednostki chorobowej w ramach Wykazu „terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”,
- zaliczenie retygabiny do osobnej grupy limitowej.

Dodatkowo w obliczeniach dla lat 2012-2014 uwzględniono zapisy Ustawy o refundacji leków [85], w szczególności dotyczące uwzględnienia:

- korekty wysokości odpłatności pacjenta za opakowanie zawierające więcej niż 30 DDD (zgodnie z Art. 6. ust. 3. Ustawy o refundacji leków [85]),
- wysokości marż: hurtowej i detalicznej (por. rozdział 8.1.).

Określenie kosztu stosowania poszczególnych opakowań Trobalt® z punktu widzenia pacjenta i Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawiono w tabelach poniżej.

Limit finansowania w latach 2012-2014 określono z uwzględnieniem zasad przedstawionych w Art. 15. Ust. 4. Ustawy [85].

Tabela 31. Koszt stosowania produktów leczniczych Trobalt® z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w 2012 roku [85].

Wariant opakowania Trobalt®	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zapłata pacjenta za opakowanie	Kwota refundacji NFZ	Liczba mg w opakowaniu	Koszt mg z perspektywy pacjenta	Koszt mg z perspektywy NFZ
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)					5 250		
50 mg x 84 tab.					4 200		
50 mg x 21 tab.					1 050		
100 mg x 84 tab.					8 400		
200 mg x 84 tab.					16 800		
300 mg x 84 tab.					25 200		
400 mg x 84 tab.					33 600		
Średni ważony udziałem w rynku koszt mg retygabiny							
Średni ważony udziałem w rynku koszt dziennej dawki retygabiny wynoszącej 900 mg/d							

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Tabela 32. Koszt stosowania produktów leczniczych Trobalt® z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w 2013 roku [85].

Wariant opakowania Trobalt®	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zapłata pacjenta za opakowanie	Kwota refundacji NFZ	Liczba mg w opakowaniu	Koszt mg z perspektywy pacjenta	Koszt mg z perspektywy NFZ
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)					5 250		
50 mg x 84 tab.					4 200		
50 mg x 21 tab.					1 050		
100 mg x 84 tab.					8 400		
200 mg x 84 tab.					16 800		
300 mg x 84 tab.					25 200		
400 mg x 84 tab.					33 600		
Średni ważony udziałem w rynku koszt mg retygabiny							
Średni ważony udziałem w rynku koszt dziennej dawki retygabiny wynoszącej 900 mg/d							

Tabela 33. Koszt stosowania produktów leczniczych Trobalt® z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w 2014 roku i w kolejnych latach [85].

Wariant opakowania Trobalt®	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zapłata pacjenta za opakowanie	Kwota refundacji NFZ	Liczba mg w opakowaniu	Koszt mg z perspektywy pacjenta	Koszt mg z perspektywy NFZ
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)					5 250		
50 mg x 84 tab.					4 200		
50 mg x 21 tab.					1 050		
100 mg x 84 tab.					8 400		
200 mg x 84 tab.					16 800		
300 mg x 84 tab.					25 200		
400 mg x 84 tab.					33 600		
Średni ważony udziałem w rynku koszt mg retygabiny							
Średni ważony udziałem w rynku koszt dziennej dawki retygabiny wynoszącej 900 mg/d							

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenia napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Wyniki przedstawionych scenariuszy wysokości kosztu stosowania retygabiny sugerują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) koszt dziennego stosowania retygabiny w warunkach polskich mieścić się będzie w zakresie [redacted] zależności od obowiązujących w danym momencie regulacji prawnych (wysokości ustawowej marży hurtowej).

Z perspektywy pacjenta koszt ten [redacted]

Obliczony koszt z perspektywy płatnika publicznego dziennego stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu jest [redacted]

W przedstawionych powyżej obliczeniach uwzględniono kategorię najwyższej dostępności pacjenta do leków Trobalt® - analogicznie jak dla preparatów stosowanych w leczeniu padaczki odpornej na leczenie założono, że w przypadku refundacji pacjent stosujący retygabinę będzie ponosił koszt leków Trobalt® na poziomie ryczałtu lub jego wielokrotności.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8.4. Proponowany sposób refundacji produktu leczniczego Trobalt®.

Tabela 34. Koszt stosowania produktów leczniczych Trobalt® z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta przy uwzględnieniu 30% odpłatności pacjenta [85].

Wariant opakowania Trobalt®	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zapłata pacjenta za opakowanie	Kwota refundacji NFZ	Liczba mg w opakowaniu	Koszt mg z perspektywy pacjenta	Koszt mg z perspektywy NFZ
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)					5 250,0		
50 mg x 84 tab.					4 200,0		
50 mg x 21 tab.					1 050,0		
100 mg x 84 tab.					8 400,0		
200 mg x 84 tab.					16 800,0		
300 mg x 84 tab.					25 200,0		
400 mg x 84 tab.					33 600,0		
Średni ważony udziałem w rynku koszt mg retygabiny							
Średni ważony udziałem w rynku koszt dziennej dawki retygabiny wynoszącej 900 mg/d							

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Przyjmując wstępne szacunki DDD dla retygabiny (900 mg/d [80]) można określić, że przy uwzględnieniu

[redacted]

[redacted]

W ramach przedstawionych aspektów refundacyjno-kosztowych wykazano, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej stosowanie retygabiny w leczeniu wspomagającym padaczki lekoopornej będzie współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych produktów leczniczych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez pacjenta kwalifikującego się do kategorii terapeutycznej: „terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”.

8.5. Możliwe instrumenty „podziału ryzyka” w przypadku refundacji produktu leczniczego Trobalt®

Art. 11. ust. 5. Ustawy o refundacji leków [85] wprowadza możliwość ustalenia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS; ang. *risk-sharing schemes*) pomiędzy Podmiotem odpowiedzialnym a Ministerstwem Zdrowia.

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content with some yellow highlights.]

Określenie potrzeby wykorzystania instrumentów podziału ryzyka w przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej dotyczącej analizowanych leków będzie możliwe na kolejnych etapach Oceny Technologii Medycznej. Potrzebę wykorzystania RSS określą wyniki:

- analizy przeglądu systematycznego medycznych baz danych określających efektywność kliniczną ocenianej interwencji w odniesieniu do komparatorów określających istniejącą praktykę kliniczną w Polsce,
- analizy ekonomicznej oceniającej adekwatność wysokości przyjętych cen leków Trobalt® do uzyskiwanych efektów zdrowotnych,
- analizy wartości uzyskanych informacji przeprowadzanej na etapie analizy ekonomicznej i pozwalającej zidentyfikować grupy parametrów mających najwyższy wpływ na ryzyko podjęcia błędnej decyzji refundacyjnej oraz
- analizy wpływu na system ochrony zdrowia oceniającej zakres dodatkowych nakładów finansowych lub zakres oszczędności generowanych dla płatnika publicznego tytułem realizacji scenariusza uwzględniającego refundację analizowanego produktu leczniczego.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

8.6. Wnioski odnośnie wyboru komparatorów z uwzględnieniem aspektów refundacyjno-kosztowych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 5. w przypadku finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez pacjentów z padaczką oporną na leczenie (Epi-lo) do komparatorów zaliczono stosowanie: wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny oraz topiramatu.

Stosowanie wszystkich ww. schematów leczenia w leczeniu padaczki lekoopornej jest aktualnie współfinansowane ze środków publicznych [81], [83]. Dodatkowo mając na uwadze pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej dotyczącą finansowania produktu leczniczego Vimpat® (lakoamid) w leczeniu padaczki w III rzucie, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat® [141] do grona komparatorów zaliczono również lakoamid.

Proponowany przez firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. sposób finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych powoduje, że najodpowiedniejszym komparatorem dla stosowania finansowanej ze środków publicznych retygabiny w ramach proponowanego zakresu wskazań objętych refundacją jest aktualnie schemat nieuwzględniający stosowania leczenia wspomagającego (brak interwencji wspomagającej dotychczasowe leczenie / brak interwencji w III linii leczenia przeciwpadaczkowego / kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo).

Ewentualne utworzenie odrębnego zakresu wskazań refundacyjnych w Wykazie refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych, w ramach których stosowanie retygabiny będzie finansowane, skutkuje brakiem zasadności uwzględnienia wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny oraz topiramatu jako schematów alternatywnych dla ocenianej technologii lekowej.

Zastosowanie retygabiny finansowanej ze środków publicznych [REDAKTOR] spowoduje, że oceniana technologia lekowa znajdzie zastosowanie: po terapii z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo, przed zastosowaniem substancji czynnej z analizowanej grupy lub jako kolejny składnik terapii dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie, ale w odróżnieniu od substancji czynnych z grona Epi-lo nie może zostać zastosowana na każdym etapie leczenia dodanego (por. rysunek poniżej).

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

oraz interwencje uwzględniające wskazane powyżej substancje czynne nie można zaliczyć do grona interwencji wzajemnie się wykluczających.

Co więcej uwzględnienie wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny lub topiramatu jako komparatora dla ocenianej technologii lekowej w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet tylko potwierdziłoby zasadność zakwalifikowania ocenianej interwencji do stosowania w III linii leczenia.

Brak finansowania ze środków publicznych stosowania leków Vimpat® w analizowanym wskazaniu również podważa zasadność uwzględnienia lakozamidu jako komparatora dla ocenianej technologii lekowej [83].

Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania lakozamidu w analizowanym wskazaniu [141] świadczy jednak, że w przypadku pomyślnego dla podmiotu odpowiedzialnego za Vimpat® zakończenia negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia stosowania lakozamidu w analizowanym wskazaniu będzie komparatorem dla ocenianej interwencji.

Jak wskazano na początku niniejszego rozdziału w chwili obecnej (kwiecień 2012 roku) stosowanie produktu leczniczego Vimpat® w leczeniu III linii padaczki nie jest finansowane ze środków publicznych [83]. Co więcej Projekt Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przekazany do uzgodnień zewnętrznych w dniu 17 kwietnia 2012 roku pomimo pozytywnej rekomendacji dotyczącej refundacji leków Vimpat® nie uwzględnia wskazanej refundacji leków lakozamidu [161].

Uwzględnienie lakozamidu jako komparatora może dotyczyć tylko porównania efektywności klinicznej w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych oraz spekulacyjnych wariantów analizy ekonomicznej poszerzonych o progową analizą wrażliwości dotycząca m.in. wysokości cen leków Vimpat® w sytuacji objęcia ich stosowania w analizowanym wskazaniu refundacją.

W związku z faktem, iż ograniczenie grona komparatorów (wykluczenie substancji czynnych z grupy Epi-lo) wynika przede wszystkim z proponowanego sposobu finansowania ocenianej technologii lekowej, ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu przeprowadzona zostanie dla szerszego grona komparatorów.

Ocena zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej technologii lekowej a także ocena wpływu jej zastosowania na system ochrony zdrowia przeprowadzone zostaną z uwzględnieniem braku interwencji wspomagającej dotychczasowe leczenie (kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo) jako komparatora. Dodatkowo w ramach analizy ekonomicznej lakozamid zostanie uwzględniony jako potencjalny komparator dla ocenianej technologii lekowej.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

9. Podsumowanie

- I. Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych preparatu Trobalt® (retygabina) w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych we wskazaniu: padaczka lekooporna, stosowanego jako terapia wspomagająca w III rzucie leczenia, po zastosowaniu co najmniej jednego refundowanego leku, który okazała się nieskuteczny lub nietolerowany.

- II. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO przedstawia się następująco:
 - (P) populację docelową będą stanowili dorośli chorzy w wieku 18 lat i więcej z padaczką lekooporną o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia),
 - (I) ocenianą interwencją jest zastosowanie preparatu Trobalt® jako terapii wspomagającej w ww. wskazaniu w III rzucie leczenia, po zastosowaniu co najmniej jednego refundowanego leku, który okazał się nieskuteczny lub nietolerowany,
 - (C) proponowane wstępnie komparatory dla ocenianej technologii lekowej: wigabatryna, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, tiagabina, okskarbazepina oraz lakozamid, stosowane jako terapia wspomagająca w ww. wskazaniu oraz kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo (brak leczenia wspomagającego obecną terapię; aktywne placebo),
 - (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: redukcja częstości napadów padaczkowych, odpowiedź na leczenie (definiowana jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej), odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych, ryzyko nagłego zgonu z powodu padaczki (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*; SUDEP) oraz profil bezpieczeństwa.

- III. Do tej pory zagraniczne standardy postępowania klinicznego nie uwzględniały stosowania preparatu Trobalt® (retygabina), który w 2010 roku został dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych [25], a 28 marca 2011 roku na terenie Unii Europejskiej [37], [38]. Mimo tej krótkiej obecności w terapii jednak **Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, opublikowane w 2011 roku, zalecają stosowanie retygabiny w II rzucie leczenia**, w sytuacji gdy dotychczasowa terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji [97].

Zgodnie z wytycznymi NICE i SIGN leki przeciwpadaczkowe nowej generacji, takie jak: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, tiagabina, topiramát oraz okskarbazepina, są wysoce rekomendowane do stosowania w leczeniu padaczki u tych pacjentów, u których dotychczas podawane, standardowe leki przeciwpadaczkowe okazały się nieskuteczne [31], [34], [95]. Stosowanie gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny i lewetiracetamu w leczeniu padaczki lekoopornej jest uzasadnione również w świetle rekomendacji wydanych przez *American Academy of Neurology* oraz *American Epilepsy Society* [30]. Stosowanie lakozamidu jako terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych jest zalecane przez NICE zgodnie z wytycznymi z 2011 i 2012 roku [95], [154].

W Polsce w leczeniu padaczki lekoopornej podawane są kombinacje praktycznie wszystkich leków tzw. starej generacji, takich jak: karbamazepina, kwas walproinowy i fenytoina oraz leków nowej generacji, takich jak: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát.

- IV. Do chwili obecnej (stan na 3.03.2012 roku) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) lub Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych retygabiny (Trobal[®]) oraz gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, okskarbazepiny w leczeniu padaczki lekoopornej [47]. Zgodnie ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych w styczniu 2012 roku lakozamid został zakwalifikowany do stosowania w leczeniu padaczki w III rzucie jako świadczenie gwarantowane [141]. W przypadku wigabatryny, lewetiracetamu oraz tiagabiny na zlecenie Ministra Zdrowia przygotowywana jest rekomendacja w sprawie usunięcia przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania lub warunków ich realizacji [48]. Ponadto, Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych takich substancji aktywnych jak: pregabalina (Lyrica[®]) [50], zonisamid (Zonegran[®]) [51].

Podobnie (stan na 3.03.2012 roku) światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych (PBAC, CADTH, SBU) nie wydały rekomendacji w zakresie finansowania retygabiny ze środków publicznych. **NICE** wydała **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowania retygabiny, jako terapii wspomagającej w leczeniu dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, w sytuacji gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane [53]. **HAS** również wydała **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowania retygabiny w leczeniu skojarzonym napadów

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

padaczkowych częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i więcej; retygabina jest zalecana w II rzucie leczenia po niepowodzeniu co najmniej 2 monoterapii [60]. Ponadto, **SMC** wydała **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowania retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia; zastosowanie leku powinno być ograniczone do pacjentów z ciężką do wyleczenia padaczką lekooporną, którzy byli wcześniej leczeni lekami przeciwpadaczkowymi, jednak choroba nadal nie jest zadawalająco kontrolowana [55].

- V. Obliczenia uwzględniające proponowane przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto analizowanych preparatów retygabiny sugerują, że z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne koszt stosowania jednostkowego retygabiny w warunkach polskich mieścić się będzie w zakresie [REDAKTOWANE] zależności od obowiązujących w danym momencie regulacji prawnych (wysokości ustawowej marży hurtowej na leki refundowane).

Analiza strategii finansowania ze środków publicznych stosowania leków przeciwpadaczkowych wśród pacjentów z padaczką lekooporną sugeruje, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji retygabiny, poszczególne warianty opakowań produktu leczniczego Trobalt® z wysokim prawdopodobieństwem będą:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

- zaliczone do osobnej grupy limitowej.

Za uwzględnieniem proponowanego przez firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. sposobu finansowania ocenianej technologii lekowej przemawiają następujące aspekty:

- [REDAKTOWANE] nowatorskiej pod względem mechanizmu działania technologii lekowej i tym samym ochrona budżetu płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków wynikających z nadmiernego wykorzystania ocenianej interwencji,
- skuteczność kliniczna ocenianej interwencji określona na próbie pacjentów, u których większość leków stosowanych w padaczce lekoopornej nie była efektywna oraz
- unikatowy mechanizm działania retygabiny.

Analiza możliwych scenariuszy refundacji produktu leczniczego Trobalt® sugeruje, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) koszt dziennego stosowania retygabiny w warunkach polskich

mieścić się będzie w zakresie od [REDAKTOWANO] w zależności od obowiązujących w danym momencie regulacji prawnych oraz wysokości definiowanej dziennej dawki określonej przez Światową Organizację Zdrowia.

Z perspektywy pacjenta koszt ten wyniesie [REDAKTOWANO]

W ramach oceny aspektów refundacyjno-kosztowych zwrócono uwagę na możliwość ewentualnego zastosowania instrumentów podziału ryzyka w przypadku objęcia refundacją analizowanych preparatów retygabiny.

Ustalono, że najbardziej odpowiednie, biorąc pod uwagę czynniki refundacyjne-kosztowe, jest porównanie kosztów stosowania preparatów Trobalt® (retygabina) w analizowanym wskazaniu z brakiem interwencji wspomagającej dotychczasowe leczenie (kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo).

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

10. Bibliografia

- [1] Chmielewska B. Kontrowersje w leczeniu chorych z padaczkami lekoopornymi. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A, 44-46.
- [2] Niedzielska K., Baranska-Gieruszczak M., Kurkowska I. Padaczka – postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. *Vademecum Neurologa i Psychiatry*, 2008.
- [3] ILAE, International League Against Epilepsy. www.ilae-epilepsy.org, marzec 2012.
- [4] Kurkowska-Jastrzębska I., Pilip S., Niedzielska K. et al. Padaczka lekooporna a czynniki genetyczne. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2005, 1: 25–31.
- [5] Sobolewska A., Szyndler J., Turzyńska D. et al. Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2008, 17 (1): 53-60.
- [6] Jędrzejczak J. Semiologia napadów padaczkowych – wartość lokalizacyjna. *Przewodnik Lekarza*, 2003, 6, 11/12, 90-95.
- [7] Jędrzejczak J. Klasyfikacja padaczek i napadów padaczkowych. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A. 40-41.
- [8] Józwiak S. Współczesne poglądy na klasyfikację, patogenezę i postępowanie w padaczce lekoopornej. *Wiadomości Lekarskie*, 2007, LX: 5–6.
- [9] Błaszczak B. Standardy leczenia padaczki u dorosłych. *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej*, 2007, 6(2): 33-42.
- [10] Jędrzejczak J. Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, tom 1, 2, 65–70.
- [11] Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndrom. *Epilepsia*, 2006, 47(7): 1094–1120.
- [12] Halczuk I. Wpływ nowych leków przeciwpadaczkowych na funkcje poznawcze. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2005, 4: 363–379.
- [13] Zagrajek M., Pokryszko-Dragan A., Bilińska M. Padaczka u osób w podeszłym wieku. *Wiadomości Lekarskie*, 2006, LIX: 5-6.
- [14] Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. 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, 51(4): 676–685.
- [15] Błaszczak B. Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki. *Studia Medyczne*, 2008, 11: 43–46.
- [16] Jędrzejczak J. Jak uniknąć błędów w diagnostyce padaczek. *Przewodnik Lekarza*, 2005, 9: 36-40.
- [17] Centrum Informacji o Leku, www.leki-informacje.pl, marzec 2012.
- [18] Pierzchała K. Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2010, 44, 3: 285–290.
- [19] Rejdak K. Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2010, 6 (3): 131–136.
- [20] Ryglewicz D. Padaczka u osób starszych. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2010, 6 (4): 190–195.

- [21] Schmidt D., Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanism. *Epilepsia*, 2005, 46 (6): 858-877.
- [22] Sołtys K. Wpływ leków przeciwpadaczkowych na funkcje poznawcze. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2006, 15 (4): 301-307.
- [23] Szczerbicki M., Maksymowicz W., Bacia T. et al. Chirurgiczne leczenie padaczki. *Problemy Lekarskie*, 2006, 45, 1: 27–30.
- [24] Tomik B.J. Trudności diagnostyczne dotyczące chorych na padaczkę — opis przypadku. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, tom 1, 2, 81–84.
- [25] FDA, Food and Drug Administration. www.fda.gov, marzec 2012.
- [26] Global Campaign against Epilepsy. Epilepsy in the WHO European Region. Fostering Epilepsy Care in Europe. <http://www.globalcampaignagainstepilepsy.org/files/Def%20%20versie%20report.pdf>, marzec 2012.
- [27] Payakachat N., Summers K.H., Barbuto J.P. A Comparison of Clinical Practice Guidelines in the Initial Pharmacological Management of New-Onset Epilepsy in Adults. *J Manag Care Pharm.* 2006, 12(1): 55-60.
- [28] Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. *Epileptologia*, 2002, 10: 109–130.
- [29] French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2004, 62: 1252.
- [30] French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2004, 62: 1261.
- [31] National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults. *Technology Appraisal Guidance 76*. March 2004 (Review date: December 2006).
- [32] Stokes T., Shaw E.J., Juarez-Garcia A. et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for the Epilepsies: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care London: Royal College of General Practitioners. 2004.
- [33] Informator o lekach Ministerstwa Zdrowia, http://www.bil.aptek.pl/servlet/specjalista_/list, marzec 2012.
- [34] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A national clinical guideline. April 2003 (Review date: 2004, 2007).
- [35] Singapore Ministry of Health. Epilepsy in adults. Singapore: Singapore Ministry of Health. Epilepsy in adults. 2007 January 43 p.
- [36] Perucca E. Can drug resistance in epilepsy be minimized? Challenging commonly held beliefs. *Epileptic Disord.* 2005, 7 (supl. 1): S14–S21.
- [37] Raport oceniający Komitetu ds. Produktów Leczniczych stosowanych przez ludzi (CHMP assessment report) - Trobalt® (retygabina).
- [38] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa – Trobalt® (retygabina).
- [39] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Trobalt® (retygabina).
- [40] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Sabril® (wigabatryna).
- [41] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Symla® (lamotrygina).
-

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- [42] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Trileptal® (okskarbazepina).
 - [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Keppra® (lewetiracetam).
 - [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Neurontin® (gabapentyna).
 - [45] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Topamax® (topiramet).
 - [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego - Gabitril® (tiagabina).
 - [47] Agencja Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl, marzec 2012.
 - [48] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Zalecenia dotyczące produktów leczniczych: lewetiracetam, tiagabina, wigabatryna. http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=194&searched=keppra&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1, marzec 2012.
 - [49] Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej.
 - [50] Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej. 20 XII 2007 r.
 - [51] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.
 - [52] NICE, National Institute for Clinical Excellence, www.nice.org.uk, marzec 2012.
 - [53] NICE, National Institute for Clinical Excellence. Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy, July 2011, <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/33>, marzec 2012.
 - [54] SMC, Scottish Medicines Consortium, www.scottishmedicines.org.uk, marzec 2012.
 - [55] SMC, Scottish Medicines Consortium. Providing advice about the status of all newly licensed medicines. Retygabine, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg film-coated tablets (Trobal®). SMC No. 712/11.10 June 2011.
 - [56] SMC, Scottish Medicines Consortium. Keppra®, adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in children and infants from 1 month of age to 4 years with epilepsy. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/levetiracetam_Keppra_ABBREVIATED_FINAL_DECEMBER_2010_for_website.pdf, marzec 2012.
 - [57] SMC, Scottish Medicines Consortium. Keppra®, adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in children from 4 years of age with epilepsy. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/levetiracetam_250_500_750_1000mg_tablets_and_oral_solution_100mgml_Keppra_Paediatric_FINAL_Jan_2008for_website.pdf, marzec 2012.
 - [58] SMC, Scottish Medicines Consortium. Keppra®, adjunctive therapy in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with idiopathic generalised epilepsy. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/levetiracetam_250_500_750_1000mg_tablets_and_oral_solution_100mgml_Keppra_PGTCS_FINAL_Jan_2008_for_website.pdf, marzec 2012.
 - [59] SMC, Scottish Medicines Consortium. Keppra®, adjunctive therapy in the treatment of myoclonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Juvenile Myoclonic Epilepsy. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/levetiracetam_250_500_750_1000mg_tablets_and_oral_solution_100mgml_Keppra_JME_FINAL_Jan_2008_for_website.pdf, marzec 2012.
-

- [60] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Retigabine. Avis. 6 juillet 2011. www.has-sante.fr, marzec 2012.
- [61] HAS, Haute Autorité de Santé. Opinia z 10 października 2007 roku dotycząca finansowania lewetiracetamu w leczeniu dorosłych i młodzieży (wiek od 12 lat) z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi w padaczce idiopatycznej uogólnionej.
- [62] HAS, Haute Autorité de Santé. Opinia z 28 lutego 2007 roku dotycząca finansowania lewetiracetamu w leczeniu dorosłych i młodzieży (wiek od 12 lat) z napadami mioklonicznymi w młodzieńczej padaczce mioklonicznej.
- [63] CEDAC, The Canadian Expert Drug Advisory Committee. www.cadth.ca, marzec 2012.
- [64] CEDAC, The Canadian Expert Drug Advisory Committee. Opinia z lutego 2002 dotycząca lewetiracetamu stosowanego w leczeniu wspomagającym dorosłych z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym.
- [65] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, www.health.gov.au, marzec 2012.
- [66] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Opinia z listopada 2008 dotycząca finansowania lewetiracetamu w leczeniu pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi oraz napadami mioklonicznymi.
- [67] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. www.iqwig.de, marzec 2012.
- [68] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group. www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=371, marzec 2012.
- [69] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. www.sbu.se/en, marzec 2012.
- [70] Polskie Towarzystwo Epileptologii, <http://www.epilepsy.org.pl/>, marzec 2012.
- [71] <http://www.termedia.pl/TROBALT-nowa-opcja-terapeutyczna-w-leczeniu-wspomagajacym-padaczki-czesciowej-u-doroslych-zarejestrowany-przez-Europejska-Agencje-ds-Lekow,3240.html>, marzec 2012.
- [72] Czapiński P. Skuteczność i tolerancja nowych leków przeciwpadaczkowych u dorosłych. Stanowisko American Academy of Neurology i American Epilepsy Society. *Medycyna Praktyczna*, 2005/05.
- [73] Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies, Special Report. *Medycyna Praktyczna Neurologia*, 2010/02.
- [74] Kwan P., Brodie M.J. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46: 224–235.
- [75] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk>, marzec 2012.
- [76] ANN, American Academy of Neurology, www.aan.com, marzec 2012.
- [77] AES, American Epilepsy Society, www.aesnet.org, marzec 2012.
- [78] Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 23.3.2011 przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Trobalt - Retigabine".
- [79] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 20 kwietnia 2012 roku).
- [80] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2010. Oslo, 2009.
- [81] Informator Ministerstwa Zdrowia o refundowanych produktach leczniczych, bil.aptek.pl/servlet/specjalista_I/list (ostatnia aktualizacja: 19 kwietnia 2012 roku).
-

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- [82] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 19 kwietnia 2012 roku).
- [83] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r., poz. 4.
- [84] Średnie, miesięczne kursy walut Narodowego Banku Polskiego. www.nbp.pl/kursy/archiwum/internet.xls (ostatnia aktualizacja: 22 stycznia 2012 roku).
- [85] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- [86] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2011 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2012 r. Dz.U. 2011 nr 192 poz. 1141; <http://isap.sejm.gov.pl/>.
- [87] Łanda K. (red.). Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [88] Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2224-33.
- [89] Leone M., Bottacchi E., Beghi E. et al. Alcohol use is a risk factor for a first generalized tonic-clonic seizure. The ALC.E. (Alcohol and Epilepsy) Study Group. *Neurology*. 1997, 48(3): 614-620.
- [90] Cunnington M.C., Webb D.J., Irizarry M.C., et al. Risk factors for antiepileptic drug regimen change in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011 Apr 29. [Epub ahead of print].
- [91] Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 2003, 16(2): 165-170.
- [92] Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L. et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*, 2010, 92(2-3): 209-218. Epub 2010 Oct 28.
- [93] NICE, National Institute for Clinical Excellence. NICE preliminary guidance recommends Trobalt® (retigabine) for adjunctive treatment of partial onset epilepsy.
- [94] NICE, National Institute for Clinical Excellence. New drug could further help people with epilepsy, press release.
- [95] National Clinical Guideline Centre (NGCG). The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline: methods, evidence and recommendations. 07 January 2011.
- [96] NICE, National Institute for Clinical Excellence. Retigabine as an adjunctive treatment for partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and above with epilepsy. 4 February 2011.
- [97] Rejdak K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna* 5/2011, ss. 6-10.
- [98] Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (ANAES), Federation Francaise de Neurologie (FFN) i Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE). Conference de consensus. Prise en charge des epilepsies partielles pharmaco-resistantes. 3-4 mars 2004.
- [99] Faught E, Richman J, Martin R et al. Incidence and prevalence of epilepsy among older US Medicare beneficiaries. *Neurology*. 2012 Jan 18. [Epub ahead of print]; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22262750>, marzec 2012.

- [100] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: summary of abstracts. Levetiracetam treatment in patients with epilepsy: clinical and cost-effectiveness and safety. 06 April 2011.
- [101] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: summary of abstracts. Pharmacological treatments in patients with epilepsy: guidelines. 01 April 2011.
- [102] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Levetiracetam for the treatment of epilepsy. September 2011, Issue 30.
- [103] HAS, Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Opinion. Kepra. 19 July 2006.
- [104] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Sabril. Examen du dossier des specialites inscrites pour une duree de trois ans par arrete du 6 julliet 1998. 9 Mai 2001.
- [105] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Sabril. Examen du dossier des specialites inscrites pour une duree de 5 ans a compter du 25 julliet 2001. 04 octobre 2006.
- [106] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Sabril. Examen du dossier des specialites inscrites pour 5 ans a compter du 25 julliet 2001. 21 septembre 2011.
- [107] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Gabitril. 11 julliet 2001.
- [108] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Gabitril. Examen du dossier des specialites inscrites pour 5 ans a compter du 04 novembre 2000. 15/02/2006.
- [109] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Neurontin. Examen des specialites inscrites pour une duree de trois ans par arrete du 24 aout 1998. 4 avril 2001.
- [110] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Neurontin. Examen du dossier des specialites inscrites pour 5 ans a compter du 28/08/2001. 6 juin 2007.
- [111] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Epitomax. Examen des specialites inscrites pour une duree de trois ans par arrete du 9 aout 1999. 24 avril 2002.
- [112] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Epitomax. Examen du dossier des specialites inscrites pour 5 ans a compter du 15.08.2002. 18 avril 2007.
- [113] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Lamictal. Examen du dossier des specialites inscrites pour une duree de trois ans par arrete du 5 novembre 1998. 30 mai 2001.
- [114] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Lamictal. Examen du dossier des specialites inscrites pour une duree de trois ans par arrete du 21 septembre 1999. 24 avril 2002.
- [115] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Lamictal. Examen du dossier des specialites inscrites pour 5 ans a compter du 21 septembre 2002. 6 juin 2007.
- [116] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Trileptal. 19 decembre 2001.
- [117] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Trileptal. Examen du dossier des specialites inscrites pour une duree de trois ans par arrete du 28 fevrier 2001. 4 octobre 2006.
- [118] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis de la Commission. Examen du dossier des specialites inscrites pour une duree de trois ans par arrete du 9 mars 2006. 7 septembre 2011.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- [119] Majkowski J., Majkowska-Zwolińska B. Clinical use and costs of antiepileptic drugs in epileptic patients in Poland: a 12-month prospective multicentre study. *Epileptologia*, 2010, 18: 29-37.
 - [120] Majkowski J., Majkowska-Zwolińska B., Owczarek K. Wpływ wieku zachorowania i czasu trwania padaczki na częstość napadów padaczkowych. *Badania wielośrodkowe w Polsce. Epileptologia*, 2004, 12: 205-219.
 - [121] Majkowski J., Korwin-Piotrowska T., Jędrzejczak J. et al. Charakterystyka napadów padaczkowych w Polsce w okresie od czerwca 2000 do maja 2001 r.: rodzaje i częstość występowania. *Badania wielośrodkowe. Epileptologia*, 2004, 12: 5-25.
 - [122] Majkowska-Zwolińska, Jędrzejczak J., Majkowski J. et al. Remisje napadów w przewlekłej padaczce u 6201 pacjentów. *Badanie wielośrodkowe. Epileptologia*, 2006, 14: 5-16.
 - [123] Majkowski J., Kaciński M., Jędrzejczak J. et al. Leczenie farmakologiczne padaczki w Polsce w latach 2000-2001. *Analiza wielośrodkowych prospektywnych badań 6195 chorych. Epileptologia*, 2005, 13: 11-27.
 - [124] Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342, 314-319.
 - [125] Brodie M.J. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, 2010, 19: 650-655.
 - [126] Scorza F.A. Sudden unexpected death in epilepsy and the song of science. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68: 835-836.
 - [127] Lhatoo S.D., Sander J.W. Sudden unexpected death in epilepsy. *Hong Kong Med J*, 2002, 8: 354-358.
 - [128] Grabowska-Grzyb A. Zaburzenia psychiczne w padaczce. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, 1 (2): 53-59.
 - [129] Nowak E. Ocena jakości życia chorych na padaczkę w zależności od wybranych czynników demograficznych i klinicznych. *Zdrowie Publiczne*, 2009, 119: 156-160.
 - [130] Rosińczuk-Tonderys J., Calkosiński I., Uchmanowicz I. et al. Problemy codziennego funkcjonowania chorych na padaczkę. *Problemy Pielęgniarstwa*, 2010, 18: 371-378.
 - [131] HAS, Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr/> marzec 2012.
 - [132] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
 - [133] Komunikat NFZ DGL z 15 marca 2012 roku dotyczący wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. www.nfz.gov.pl (ostatnia aktualizacja 20 kwietnia 2012 roku).
 - [134] Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010 Jan;51(1):7-26.
 - [135] Zaccara G, Messori A, Cincotta M. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand*. 2006; 114: 157-168.
 - [136] FDA. Advisory Committee Briefing Document. Ezogabine for partial seizures in epilepsy (NDA – 022345). 11 August 2010.
 - [137] <http://clinicaltrials.gov>, marzec 2012.
 - [138] Różycka A., Doraszewska J., Jagodziński P.P. Zaburzenia czynności kanałów jonowych w patogenezie padaczek idiopatycznych. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2011; 45: 42-56.
 - [139] Trobalt. Ocena terapeutyczna (materiał dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny). Kwiecień 2011.
-

- [140] Rejdak K, Luszczki JJ, Błaszczak B, et al. Clinical utility of adjunctive retigabine in partial onset seizures in adults. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2012;8 ss.7-14.
- [141] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego.
- [142] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 119 Retigabin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung, 10.02.2012.
- [143] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epilepsie: Welche Vor- oder Nachteile hat Retigabin? <http://www.gesundheitsinformation.de/epilepsie-welche-vor-und-nachteile-hat-retigabin.894.de.html>, marzec 2012.
- [144] All Wales Medicines Strategy Group, Medicines Not Meeting AWMMSG Criteria For Appraisal.
- [145] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Vimpat® (lakoamid).
- [146] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2009 PBAC Outcomes - Positive Recommendations.
- [147] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2009. Public Summary Documents by Product: Lacosamide.
- [148] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Schedule of Pharmaceutical Benefits from 1 May 2010.
- [149] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2011 PBAC Meeting Outcomes – positive recommendations.
- [150] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, New Listings and Changes 1 July 2011 <http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/new-listings-and-changes-1-july-2011>, marzec 2012.
- [151] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2011 PBAC Meeting Outcomes - "1st time" decisions not to recommend.
- [152] SMC, Scottish Medicines Consortium, Lacosamide, 09 January 2009.
- [153] HAS, Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion: Vimpat, 4 March 2009.
- [154] NICE, National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, January 2012.
- [155] Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation: lacosamide, 2011.
- [156] Uchwała Nr 5/2008/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 marca 2008 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2007 r.
- [157] Uchwała Nr 4/2009/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2009 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2008 r.
- [158] Uchwała Nr 3/2010/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2010 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2009 r.
- [159] Uchwała Nr 3/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2010 r.
- [160] Uchwała Nr 25/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2011 r.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- [161] Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Przekazany do uzgodnień zewnętrznych w dniu 17 kwietnia 2012 roku.
- [162] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. www.mz.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 16 kwietnia 2011 roku).

11. Spis tabel, schematów, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Propozycja Rewizji Klinicznej i Elektroencefalograficznej klasyfikacji Napadów Padaczkowych z 1981 roku [2], [7].	15
Tabela 2. Czynniki związane z występowaniem padaczki lekoopornej [8].	20
Tabela 3. Rozpowszechnienie padaczki w Europie (na 1 000 osób) w zależności od kraju i płci na podstawie badań [88].	24
Tabela 4. Rozpowszechnienie padaczki w Rosji (na 1 000 osób) w zależności od płci oraz regionu (część wschodnia i zachodnia) [92].	26
Tabela 5. Liczba i odsetek chorych na padaczkę z pojedynczymi i mieszanymi rodzajami napadów padaczkowych [121].	28
Tabela 6. Liczba i odsetek podań poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w badaniu z 2006 roku [119].	32
Tabela 7. Podział leków przeciwpadaczkowych w zależności od skuteczności w różnych napadach padaczkowych [2].	38
Tabela 8. Mechanizm działania i potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych [5], [37], [38], [39], [140].	42
Tabela 9. Podsumowanie wytycznych Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej w zakresie leczenia osób dorosłych [11].	47
Tabela 10. Posumowanie wytycznych <i>American Academy of Neurology</i> (AAN) oraz <i>American Epilepsy Society</i> (AES) w odniesieniu do stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych u dorosłych (siła zaleceń A lub B; odpowiednio: udokumentowane lub prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji) [72].	51
Tabela 11. Zestawienie informacji z Charakterystyk Produktów Leczniczych leków przeciwpadaczkowych wybranych wstępnie na komparatory dla porównania z retygabiną w leczeniu padaczki lekoopornej (terapia <i>add-on</i>) – III linia leczenia: Sabril® (wigabatryna), Neurontin® (gabapentyna), Symla® (lamotrygina), Topamax® (topiramet), Keppra® (lewetiracetam), Gabitril® (tiagabina), Trileptal® (okskarbazepina), lakozamid (Vimpat®).	69
Tabela 12. Selekcja komparatorów do porównania z retygabiną w leczeniu padaczki lekoopornej (terapia <i>add-on</i>) – III linia leczenia.	78
Tabela 13. Zestawienie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną, Radę Przejrzystości lub rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnych wybranych na komparatory (wigabatryna, gabapentyna, topiramet, lewetiracetam, tiagabina, lamotrygina, okskarbazepina, lakozamid) dla porównania z retygabiną stosowaną jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (stan na: 3.03.2012 roku).	84
Tabela 14. Zestawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej przy AOTM w sprawie finansowania pregabaliny, zonisamidu stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej (stan na: 3.03.2012 roku).	86
Tabela 15. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych retygabiny oraz jej komparatorów (wigabatryna, lewetiracetam, tiagabina, gabapentyna, topiramet, lamotrygina, okskarbazepina, lakozamid) stosowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej (stan na 3.03.2012 roku).	87

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Tabela 16. Proponowane przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. ceny zbytu netto leków Trobalt®	96
Tabela 17. Wysokość marży hurtowej.	96
Tabela 18. Wysokość marży detalicznej leków w myśl Ustawy o refundacji leków [85].	97
Tabela 19. Urzędowe ceny zbytu produktu leczniczego Trobalt®. Zgodnie z [85].	98
Tabela 20. Zawartość poszczególnych opakowań produktu leczniczego Trobalt z uwzględnieniem liczby DDD® ...	99
Tabela 21. Udział poszczególnych opakowań leków Trobalt® w rynku sprzedaży retygabiny w wybranych krajach europejskich.	
Tabela 22. Udział sprzedaży analizowanych wariantów opakowań Trobalt® w Niemczech i Wielkiej Brytanii.	101
Tabela 23. Udział analizowanych wariantów opakowań Trobalt® w Niemczech i Wielkiej Brytanii w ujęciu dziennych dawek.	102
Tabela 24. Ceny hurtowe brutto poszczególnych leków Trobalt®	103
Tabela 25. Ceny detaliczne poszczególnych leków Trobalt® przy założeniu ich refundacji i wpisaniu do wspólnej grupy limitowej.....	104
Tabela 26. Średni koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne 1 mg i DDD refundowanej retygabiny w latach 2011 - 2014.....	104
Tabela 27. Produkty lecznicze których stosowanie w leczeniu padaczki lekoopornej jest współfinansowane ze środków publicznych [81], [83], [133].	106
Tabela 28. Wielkość rynku sprzedaży leków stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej.	150
Tabela 29. Prognoza wielkości analizowanego rynku.	153
Tabela 30. Koszt DDD substancji czynnych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej w 2012 roku. Na podstawie [83], [133].	155
Tabela 31. Koszt stosowania produktów leczniczych Trobalt® z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w 2012 roku [85].	162
Tabela 32. Koszt stosowania produktów leczniczych Trobalt® z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w 2013 roku [85].	163
Tabela 33. Koszt stosowania produktów leczniczych Trobalt® z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w 2014 roku i w kolejnych latach [85].	164
Tabela 34. Koszt stosowania produktów leczniczych Trobalt® z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta przy uwzględnieniu 30% odpłatności pacjenta [85].	166

Spis schematów

Schemat 1. Schemat leczenia padaczki z napadami częściowymi [2].	40
---	----

Spis wykresów

Wykres 1. Dynamika wysokości zużycia DDD substancji czynnych stosowanych w padaczkę odpornej na leczenie w okresie od stycznia 2007 do października 2011 roku. Na podstawie [156], [157], [158], [159], [160].	151
Wykres 2. Proponowana strategia finansowania ocenianej technologii lekowej. Rozmiar kul skorelowany z wielkością populacji docelowej dla technologii lekowej finansowanej ze środków publicznych dla wskazanych jednostek chorobowych- szczegóły obliczeń wskazane w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.	158

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat zmian charakteru populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie..... 160

Rysunek 2. Schemat leczenia pacjentów z padaczką lekooporną w przypadku braku refundacji retygabiny ze środków publicznych w ramach proponowanej strategii finansowania (schemat górny) oraz schemat leczenia pacjentów z padaczką lekooporną w przypadku wpisania ocenianej technologii lekowej do Wykazu i utworzenia osobnej jednostki chorobowej (schemat dolny). Lek A i lek B – to dowolna substancja czynna z następujących: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina oraz topiramet..... 170

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

12. Aneks

12.1. Charakterystyka interwencji - produkt leczniczy Trobalt® (retygabina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Trobalt® firmy GlaxoSmithKline umieszczonej na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [39] oraz Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [38].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 AX 21.

Mechanizm działania:

Retygabina wpływa na działanie kanałów potasowych umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu. Kanały potasowe są jednymi z kanałów jonowych bramkowanych napięciem, występującymi w komórkach nerwowych i są ważnymi czynnikami determinującymi aktywność neuronów. Trobalt® działa utrzymując otwarte kanały potasowe. Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mutacje w kanałach KCNQ leżą u podstaw wielu dziedzicznych zaburzeń występujących u ludzi, w tym także padaczki (KCNQ2 i 3). Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana (tabletki 50 mg: fioletowe, okrągłe tabletki powlekane, oznaczone symbolem „RTG 50” po jednej stronie; tabletki 100 mg: zielone, okrągłe tabletki powlekane, oznaczone symbolem „RTG 100” po jednej stronie).

Wskazania do stosowania:

- jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkę produktu Trobalt® należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji.

Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę.

Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.

Jeśli pacjent pominie jedną dawkę lub więcej, zaleca się przyjąć dawkę pojedynczą tak szybko, jak to będzie możliwe. Po przyjęciu pominiętej dawki należy zachować odstęp co najmniej 3 godzinny przed przyjęciem kolejnej dawki, a następnie należy powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z niewydolnością nerek, wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt® o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki całkowitą dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności retygabiny u dzieci poniżej 18 roku życia. Nie ma dostępnych danych na ten temat.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia)

Zaleca się zmniejszenie dawek początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt® u pacjentów w podeszłym wieku. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg na dobę i w okresie stopniowego zwiększania dawki, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Dawki większe niż 900 mg na dobę nie są zalecane.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Tabletki 50 mg: EU/1/11/681/001, EU/1/11/681/002, EU/1/11/681/003.

Tabletki 100 mg: EU/1/11/681/004, EU/1/11/681/005, EU/1/11/681/006.

Tabletki 200 mg: EU/1/11/681/007, EU/1/11/681/008.

Tabletki 300 mg: EU/1/11/681/009, EU/1/11/681/010.

Tabletki 400 mg: EU/1/11/681/011, EU/1/11/681/012.

Tabletki 50 mg/100mg: EU/1/11/681/013 [78].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

W dniu 28 Marca 2011 r. Komisja Europejska przyznała firmie Glaxo Group Limited pozwolenie na dopuszczenie preparatu Trobalt® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne przez pięć lat, po czym może zostać odnowione.

12.2. Charakterystyki interwencji alternatywnych - komparatorów

12.2.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril® (wigabatryna)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Sabril® firmy Sanofi-Aventis [40].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N0 3A G04.

Mechanizm działania:

Wigabatryna jest lekiem przeciwpadaczkowym o dobrze poznanym mechanizmie działania. Leczenie wigabatryną prowadzi do zwiększenia stężenia GABA, który jest głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym w mózgu; lek został celowo zaprojektowany jako selektywny, nieodwracalny inhibitor aminotransferazy GABA tj. enzymu odpowiedzialnego za rozkład neuroprzekaźnika.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane (500 mg). Proszek do sporządzania roztworu doustnego (500 mg).

Wskazania do stosowania:

- leczenie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane,
- monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

Dawkowanie i sposób podawania (dorośli):

Preparat jest przeznaczony do stosowania doustnego raz lub dwa razy na dobę i może być stosowany przed lub po posiłku.

Dorośli

Maksymalną skuteczność obserwuje się zwykle po dawce 2-3 g/dobę. Wigabatrynę w dawce początkowej 1 g/dobę należy dołączyć do aktualnie stosowanych u pacjenta leków przeciwpadaczkowych. Dawkę dobową należy następnie stopniowo zwiększać o 0,5 g co tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta. Zalecana dawka maksymalna wynosi 3 g/dobę.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek

Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 60 ml/min. Należy rozważyć dostosowanie dawki leku lub częstości podawania leku. U takich pacjentów skuteczniejsza może być mniejsza dawka podtrzymująca.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję aktywną lub jakikolwiek składnik pomocniczy preparatu.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Sabril® (wigabatryna) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez



Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Tabletki powlekane: Marion Merrell S.A., 42-50, quai de la Rapee, 75012 Paryż, Francja.

Proszek do sporządzania roztworu doustnego: Aventis Pharma Ltd, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Tabletki powlekane: R/3128.

Proszek do sporządzania roztworu doustnego: 8327.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Tabletki powlekane: 22.02.1994, 24.11.1999, 18.01.2005, 19.01.2006.

Proszek do sporządzania roztworu doustnego: 28.09.2000, 11.07.2005, 3.08.2006.

12.2.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neurontin® (gabapentyna)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Neurontin® firmy Pfizer zamieszczonej na stronach Centrum Informacji o Leku [44].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 12.

Mechanizm działania:

Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany. Gabapentyna pod względem budowy chemicznej podobna jest do neurotransmitera GABA (kwas gamma-aminomasłowy), lecz jej mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych substancji czynnych wchodzących w interakcję z synapsami GABA-ergicznymi: walproinianu, barbituranów, benzodiazepin, inhibitorów transaminazy GABA, inhibitorów wychwytu GABA, agonistów GABA oraz proleków GABA. Gabapentyna wiąże się z dużym powinowactwem z tymi miejscami w mózgowiu, które są związane z podjednostkami alfa₂-delta kanałów wapniowych zależnych od potencjału.

Postać farmaceutyczna:

Kapsułki twarde (kapsułka 100 mg: dwuczęściowa, biała, nieprzezroczysta kapsułka oznaczona napisem "Neurontin 100 mg" oraz "PD" zawierająca biały lub zbliżony do białego proszek; kapsułka 300 mg: dwuczęściowa, żółta, nieprzezroczysta kapsułka oznaczona napisem "Neurontin 300 mg" oraz "PD" zawierająca biały lub zbliżony do białego proszek; kapsułka 400 mg: dwuczęściowa, pomarańczowa, nieprzezroczysta, żelatynowa kapsułka oznaczona napisem "Neurontin 400 mg" oraz "PD" zawierająca biały lub zbliżony do białego proszek).

Wskazania do stosowania:

A. Padaczka

- jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych,

- w monoterapii napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.
- B. Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego
- np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaściu u dorosłych.

Dawkowanie i sposób podawania w padaczce (dorośli i młodzież):

Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie od indywidualnej tolerancji i skuteczności.

Dorośli i młodzież

Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki - dawka początkowa: dzień pierwszy 300 mg raz dobowo; dzień drugi 300 mg dwa razy na dobę; dzień trzeci 300 mg trzy razy na dobę lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji dawkę, można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę - łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę - łącznie trzy tygodnie. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

Gabapentyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych leków przeciwpadaczkowych.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała; pacjenci po przeszczepie itp.

Dawkowanie należy zwiększać wolniej - stosując mniejsze dawki, albo wydłużając odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki dobowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Może być konieczna modyfikacja dawki ze względu na pogarszającą się z wiekiem wydolność nerek.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zaleca się modyfikowanie dawkowania, w zależności od wartości klirensu kreatyniny.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
-

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- ostre zapalenie trzustki.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Neurontin® (gabapentyna) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Parke-Davis GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

NEURONTIN 100: 7692

NEURONTIN 300: 7693

NEURONTIN 400: 7694

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

19.05.1998.

12.2.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Symla® (lamotrygina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Symla® firmy SymPhar Sp. z o.o. zamieszczonej na stronach Centrum Informacji o Leku [41].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 09.

Mechanizm działania:

Inhibitor zależnych od różnicy potencjałów kanałów sodowych. Lamotrygina hamuje utrzymujące się, powtarzające się impulsy zależne od napięcia w neuronach oraz hamuje patologiczne uwalnianie glutaminianu (aminokwasu, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych), tym samym blokuje powstawanie potencjałów czynnościowych wywołanych przez glutaminian.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; jasnożółte tabletki, z rowkiem po jednej stronie; tabletki mogą być dzielone na 2 połowy).

Wskazania do stosowania:

A. Monoterapia (dorośli i młodzież)

- napadów padaczkowych częściowych uogólnionych lub nieuogólnionych,
- napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych.

B. Terapia skojarzona (dorośli i młodzież)

- napadów padaczkowych częściowych uogólnionych lub nieuogólnionych,
- napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych,
- napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, gdy leczenie skojarzone innymi dostępnymi lekami przeciwpadaczkowymi jest nieskuteczne.

C. Terapia skojarzona (dzieci powyżej 2 lat)

- opornych na leczenie napadów padaczkowych częściowych,
- napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, gdy leczenie skojarzone innymi dostępnymi lekami przeciwpadaczkowymi jest nieskuteczne.

Dawkowanie i sposób podawania w terapii skojarzonej (dorośli i młodzież):

Terapia skojarzona z walproinianem, z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub bez innych leków przeciwpadaczkowych

Początkowa dawka wynosi 25 mg co drugi dzień przez dwa tygodnie, a następnie 25 mg raz na dobę przez dwa tygodnie. Po tym czasie dawka powinna być zwiększana o maksymalnie 25 mg lub 50 mg, co 1-2 tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Zwykła dawka podtrzymująca wynosi 100 mg - 200 mg na dobę, podawana raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci wymagali 500 mg na dobę, aby osiągnąć pożądaną odpowiedź na leczenie.

Terapia skojarzona z lekami przeciwpadaczkowymi (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon lub inne induktory enzymów) indukującymi enzymy oraz z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (z wyjątkiem walproinianu) lub bez innych leków przeciwpadaczkowych

Początkowa dawka wynosi 50 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, następnie 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych przez dwa tygodnie. Po tym czasie dawka powinna być zwiększana o maksymalnie 100 mg co 1-2 tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Zwykła dawka podtrzymująca wynosi 200 mg - 400 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci wymagali 500 mg - 700 mg na dobę, aby osiągnąć pożądaną odpowiedź na leczenie.

Terapia skojarzona z okskarbazepiną bez innych leków indukujących lub hamujących enzymy.

Początkowa dawka wynosi 25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, następnie 50 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Po tym czasie dawka powinna być zwiększana o maksymalnie 50 mg - 100 mg co 1-2

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Zwykła dawka podtrzymująca wynosi 100 mg - 200 mg na dobę, podawana raz na dobę lub w 2 dawkach podzielonych.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma konieczności modyfikacji zalecanego schematu dawkowania. Farmakokinetyka lamotryginy u tej grupy pacjentów nie różni się w znaczący sposób od tej dla populacji nie będącej w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dawki, początkowa, zwiększane i podtrzymujące, powinny być zwykle zmniejszone o około 50% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) i o około 75% u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień G w skali Child-Pugh). Dawki zwiększane i podtrzymujące powinny być dostosowane do odpowiedzi klinicznej pacjenta. W zależności od dawki, u pacjentów z niewydolnością wątroby, zalecona dawka może nie być możliwa do podania przy użyciu obecnie dostępnych mocy tego produktu leczniczego.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania lamotryginy pacjentom z niewydolnością nerek. U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, dawki początkowe lamotryginy należy ustalać biorąc pod uwagę jednocześnie stosowane przez pacjenta produkty lecznicze. Zmniejszone dawki podtrzymujące mogą być skuteczne u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek.

Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne

Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych w sposób ciągły u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i rozpoczynających stosowanie doustnych hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na lamotryginę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Symbia[®] (lamotrygina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

SymPhar Sp. z o.o., ul. Włoska 1, 00-777 Warszawa, Polska.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Symbia 25: 12798

Symbia 50: 12799

Symbia 100: 12800

Symbia 200: 12801

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

17.04.2007.

12.2.4. Charakterystyka produktu leczniczego Topamax[®] (topiramata)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Topamax[®] firmy Janssen-Cilag International N.V. [45] oraz informacji zamieszczonych na stronach Centrum Informacji o Leku [17].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 11.

Mechanizm działania:

Pochodna fruktopiranozy o szerokim spektrum działania przeciwdrgawkowego. Dokładny mechanizm działania przeciwdrgawkowego jest złożony i nie do końca poznany. Blokuje kanały sodowe zależne od napięcia błonowego, zwiększa aktywność GABA (działa poprzez allosteryczne miejsca wiązania do receptora GABA-A), wykazuje antagonizm wobec receptora dla kwasu glutaminowego (receptory AMPA/kainowe), wpływa na równowagę kwasowo-zasadową. Może zwiększać ryzyko tworzenia kamieni nerkowych u osób predysponowanych (mężczyźni, wiek 20-50 lat, hiperkalciuria, kamica nerkowa w wywiadzie), co jest związane ze słabym hamowaniem izoenzymów dehydratazy (anhydrazy) węglanowej (CA-II i CA-IV).

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane, kapsułki.

Wskazania do stosowania:

A. Padaczka

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

- jako pojedynczy lek w leczeniu napadów padaczkowych u osób dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 6 lat,
- wraz z innymi lekami do leczenia napadów padaczkowych u osób dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 2 lat.

B. Migrena

- w zapobieganiu bólom migrenowym u osób dorosłych.

Dawkowanie i sposób podawania (w padaczkę jako leczeniu uzupełniającym u dorosłych) [17]:

Przez pierwszy tydzień 25 mg do 50 mg raz na dobę, na noc. Następnie należy zwiększać dawkę dobową o 25 mg – 50 mg w odstępach jedno- lub dwutygodniowych. W późniejszym okresie zwiększanie dawki można przyspieszyć np. maksymalnie 100 mg w odstępach tygodniowych. Dawkę dobową należy przyjmować w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę dobiera lekarz kierując się reakcją pacjenta na lek. U niektórych pacjentów skuteczne jest leczenie pojedynczą dawką dobową. Najmniejsza dawka skuteczna wynosi 200 mg na dobę. Zwykle dawka dobową wynosi od 200 mg do 400 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych. W trakcie badań klinicznych niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 1600 mg na dobę. Jeżeli nie występuje niewydolność nerek zalecane dawkowanie stosuje się u wszystkich osób dorosłych, również w podeszłym wieku.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na topiramát lub którykolwiek z pozostałych składników leku,
- w zapobieganiu migrenie u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Topomax® (topiramát) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez



Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Brak informacji.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Tabletki powlekane 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg – 17 marzec 1998, 1 lipiec 2004.

Kapsułki 15 mg, 25 mg – 12 grudzień 2001, 13 grudzień 2005.

12.2.5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keppra® (lewetiracetam)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Keppra® firmy UCB Pharma umieszczonej na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [43].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 14.

Mechanizm działania:

Mechanizm działania lewetiracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się być różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetiracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania *in vitro* wykazały, że lewetiracetam wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetiracetam wiąże się w określonym miejscu w tkance mózgowej gryzoni.

Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowieź świetlna napadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetiracetamu.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane (niebieska, podłużna, z rowkiem dzielącym i wytłoczonym kodem „ucb” i „250” na jednej stronie).

Wskazania do stosowania:

- A. Jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.
- B. 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 i sposób podawania (w terapii wspomagającej dorosłych):

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Terapia wspomagająca: dorośli (≥ 18 lat) i młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej
Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać popijając wystarczającą ilością płynu, z posiłkiem lub bez posiłku. Dawka dobową jest podawana w dwóch równo podzielonych dawkach.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne piroolidonów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Keppra® (lewetiracetam) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez



Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruksela, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/00/146/001, EU/1/00/146/002, EU/1/00/146/003, EU/1/00/146/004, EU/1/00/146/005, EU/1/00/146/029.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data wydania pierwszego pozwolenia: 29 września 2000.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lipca 2005.

12.2.6. Charakterystyka produktu leczniczego Gabitril® (tiagabina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Gabitril® firmy Cephalon umieszczonej na stronach Medycyny praktycznej – indeks leków [46].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: NO 3AG.

Mechanizm działania:

Pochodna kwasu nipekotynowego, lek przeciwpadaczkowy, silny, wybiórczy inhibitor wychwyty kwasu γ -aminomasłowego (GABA) przez komórki nerwowe i glejowe. Jej działanie zwiększa stężenie GABA w mózgu, zwłaszcza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej gałki bladej i istoty czarnej oraz dostępność GABA dla jego receptorów. Tiagabina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do innych receptorów, nie wpływa na miejsca wychwyty innych neuroprzekazników ani na kanały jonowe.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki.

Wskazania do stosowania:

- leczenie skojarzone napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych, które nie poddają się leczeniu innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli i dzieci po 12 roku życia: początkowo 5-10 mg 1×/dobę lub w 2 dawkach podzielonych, następnie dawkę można zwiększać co tydzień o 5-10 mg/dobę. U osób przyjmujących inne leki indukujące enzymy wątrobowe dawka podtrzymująca wynosi 30-50 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych, maksymalnie 70 mg/dobę, u chorych nieprzyjmujących takich leków - 15-30 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych. U chorych z niewydolnością nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. U chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby należy zmniejszyć dawki albo wydłużyć odstępy między nimi.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu,
- ciężka niewydolność wątroby,
- nie zaleca się stosowania w napadach uogólnionych, zwłaszcza w padaczce idiopatycznej z napadami typu *absence*, w zespołach swoistych (np. Lennoxa i Gastauta), u dzieci do 12 roku życia.
- stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Gabitril® (tiagabina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Cephalon France Qualiti (Burnley) Limited, Sanofi-Synthelabo Limited, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

7644

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

29 września 2000.

12.2.7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trileptal® (okskarbazepina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Trileptal® firmy Novartis Pharma [42].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: NO 3A FO2.

Mechanizm działania:

Działanie farmakologiczne okskarbazepiny wywierane jest głównie przez jej metabolit – MHD. Uważa się, że mechanizm działania okskarbazepiny i MHD oparty jest przede wszystkim na blokadzie napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych błon komórek nerwowych, zahamowania powtarzających się wyładowań neuronalnych oraz zmniejszenia rozprzestrzeniania się impulsów synaptycznych. Ponadto, wzmożone przewodnictwo potasu oraz modulacja aktywowanych przez wysokie napięcie kanałów wapniowych może także przyczynić się do przeciwdrgawkowego działania leku.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane (jasnoszarzielone, owalne tabletki, z rowkiem po obydwu stronach, z wytłoczonym napisem T/D po jednej stronie i C/G po stronie drugiej).

Wskazania do stosowania:

- leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno klinicznymi.

Preparat może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i powyżej.

Dawkowanie i sposób podawania (w terapii skojarzonej dorosłych):

Stosowanie w leczeniu skojarzonym należy rozpocząć od skutecznej klinicznie dawki, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Lek można przyjmować w czasie posiłków lub niezależnie od nich. Leczenie należy rozpocząć od dawki 600 mg na dobę (8-10 mg/kg m.c./dobę) w dwóch podzielonych dawkach. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się z zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Trileptal® (okskarbazepina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Trileptal 150 mg – 8255, Trileptal 300 mg – 8256, Trileptal 600 mg – 8257.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

18 sierpnia 2000 r. Data przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2005 r.

12.2.8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimpat® (lakoamid)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Vimpat® firmy UCB Pharma SA [145].

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: NO 3AX 18.

Mechanizm działania:

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakoamid nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne *in vitro* wykazały, że lakoamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana (niebieska, owalna tabletka powlekana oznakowana literami „SP” po jednej stronie oraz liczbą „200” po drugiej stronie).

Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza Problemy Decyzyjnego.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Vimpat® jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat.

Dawkowanie i sposób podawania:

Produkt Vimpat® musi być przyjmowany dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Po tygodniu leczenia należy zwiększyć dawkę do osiągnięcia wstępnej dawki terapeutycznej 100 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, dawka podtrzymująca może być następnie co tydzień zwiększana o 50 mg dwa razy na dobę, do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki dobowej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę). Produkt Vimpat® może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia. Zgodnie z obecną praktyką kliniczną, w razie konieczności przerwania leczenia zaleca się stopniowe odstawianie leku (np.: zmniejszając dawkę dobową o 200 mg/ tydzień).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zaleca się stosowanie dawki nie większej niż 250 mg/dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produkt Vimpat® nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, ze względu na brak danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności w tych grupach wiekowych.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Vimpat® (lakoamid) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez ██████████
██████████

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruksela, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/08/470/010-012.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

29 Sierpień 2008.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego:

10/2010.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]


[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów.

Przegląd systematyczny badań klinicznych.



 marzec 2012

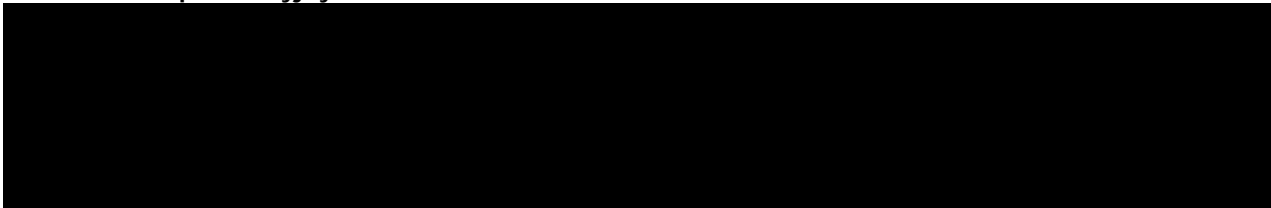




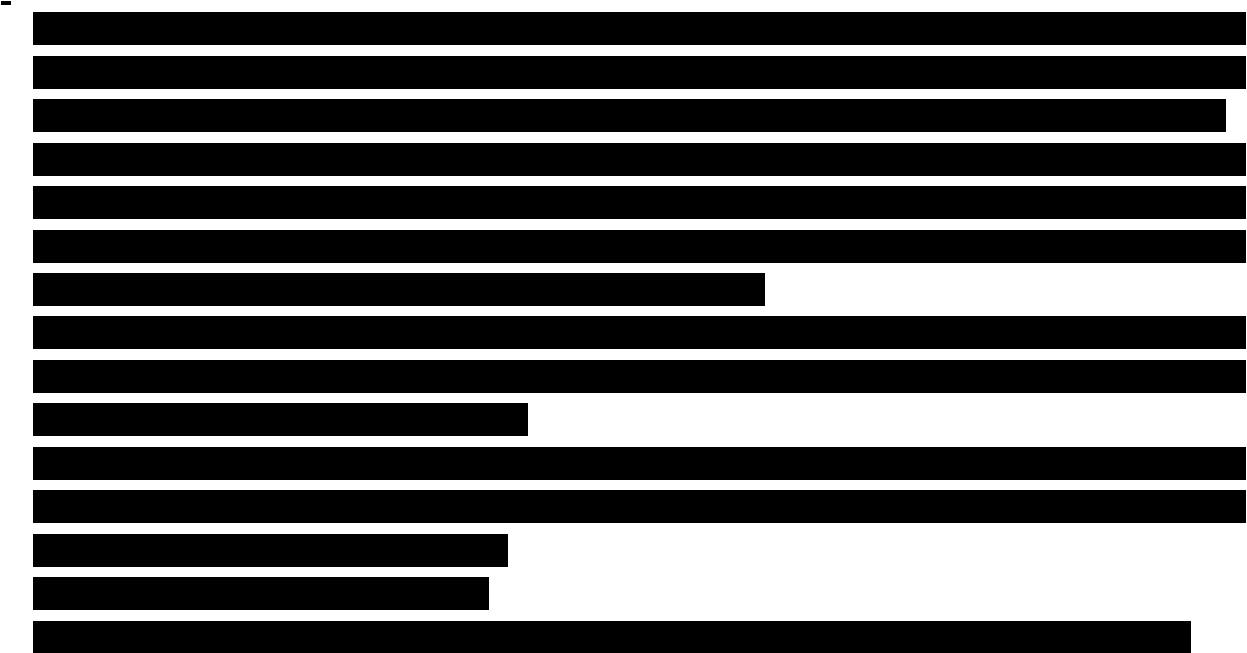
Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

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

Adres korespondencyjny

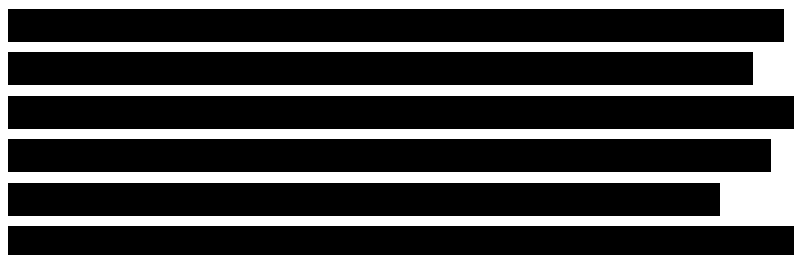


Wkład pracy



Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez GSK Services Sp. z o.o.



Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	6
Kluczowe informacje z analizy klinicznej	10
Streszczenie	12
1. Cel wykonania analizy klinicznej	19
2. Metody wykonania analizy klinicznej.....	20
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej	20
2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych	21
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	22
2.4. Kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego.....	23
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa	24
2.6. Selekcja informacji.....	25
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych	26
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	27
2.9. Synteza danych	28
3. Analiza problemu decyzyjnego	32
3.1. Opis problemu zdrowotnego	32
3.2. Populacja	35
3.3. Interwencja	35
3.4. Interwencje alternatywne – komparatory	35
3.5. Efekty zdrowotne	38
4. Przegląd medycznych baz danych	39
4.1. Wstęp	39
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych.....	39
5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (napady padaczkowe 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)	43
5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie	43
5.2. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie	115
5.3. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie	116
5.4. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.....	135

5.5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie	136
5.6. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie	147
5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie	148
5.8. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie	171
5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie	172
5.10. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie	214
5.11. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie	215
5.12. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie	230
5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie	231
5.14. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie	277
5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie	278
5.16. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie	299
5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal [®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie	300
6. Badania o niższej wiarygodności	357
7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	360
7.1. Raporty o działaniach niepożądanych	360
7.2. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	370
8. Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia <i>add-on</i> - w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia)	372
9. Dyskusja	374
10. Ograniczenia analizy klinicznej	386
11. Wnioski końcowe	394
12. Bibliografia	397
13. Spis tabel, wykresów i schematów	413
14. Aneks	452
14.1. Przegląd medycznych baz danych	452
14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	518
14.3. Badania o niższej wiarygodności	525

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.4. Badania nieopublikowane dotyczące stosowania retygabiny.....	529
14.5. Opracowania wtórne dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia <i>add-on</i> - w leczeniu padaczki lekoopornej - III linia leczenia	532
14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.....	546
14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (<i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach	619
14.8. Ocena włączonych badań w skali <i>Jadad</i>	666
14.9. Wykresy uzupełniające analizę efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	673
14.10. Charakterystyki Produktów Leczniczych	821
14.11. Analiza wyników w skali GRADE	847
14.12. Tabele pomocnicze.....	871

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologii
AED	ang. <i>Antiepileptic drug</i> ; Lek przeciwpadaczkowy
AES	ang. <i>American Epilepsy Society</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Epilepsji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
CBZ	Karbamazepina
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COSTART	ang. <i>Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms</i> ; Symbole kodujące dla słownika z zakresu terminologii działań niepożądanych
CPG	ang. <i>Clinical Practice Guidelines</i> ; Wytyczne praktyki klinicznej
CRD	ang. <i>Center of Reviews and Dissemination</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych, ekonomicznych oraz ocen technologii medycznych
CT	ang. <i>Computer Tomography</i> ; Tomografia komputerowa
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Elektroencefalografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Słownik haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESL	Eslikarbazepina

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Agencja do Spraw Żywności i Leków
GABA	ang. <i>Gamma-aminobutyric acid</i> ; Kwas gamma-aminomasłowy
GBP	Gabapentyna
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Iloraz hazardów, hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ILAE	ang. <i>International League Against Epilepsy</i> ; Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention-to-Treat</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LAC	Lakozamid
LEV	Lewetiracetam
LOCF	ang. <i>Last observation carried forward</i> ; Analiza obejmująca wyniki pochodzące z ostatniej obserwacji pacjentów
LSG	Lozígamon
LTG	Lamotrygina
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MHD	10-monohydroksypochodna karbamazepiny
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej
NIHR HTA	ang. <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment</i> ; Narodowy Instytut Badania Zdrowia Ocena Technologii Medycznych

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu, w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala Newcastle-Ottawa
OXC	Okskarbazepina
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
P	ang. <i>P value</i> ; Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
PGB	Pregabalina
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome, study</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik, badanie
PPA	ang. <i>Per protocol analysis</i> ; Analiza według protokołu, analiza obejmująca tylko chorych, którzy zakończyli badanie według wcześniej ustalonego protokołu
QOLIE-31	ang. <i>Quality of Life in Epilepsy</i> ; Kwestionariusz pozwalający na ocenę jakości życia pacjentów cierpiących na padaczkę
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RTG	Retygabina
RUF	Rufinamid
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyzespolowa Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SUDEP	ang. <i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> ; Nagły zgon z powodu padaczki
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramet
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
VGB	Wigabatryna
VPA	Kwas walproinowy
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WHO ART	ang. <i>World Health Organization Adverse Reaction Terminology</i> ; Terminologia działań niepożądanych według Światowej Organizacji Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica
WRD	ang. <i>Weighted Risk Difference</i> ; Ważona różnica ryzyka
ZNS	Zonisamid

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Trobalt® (retygabina), stosowanego jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).
 - II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [288], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [289].
 - III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych komparatorów: aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuację dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak leczenia wspomagającego przy obecnie stosowanej terapii) oraz okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, lamotryginy, wigabatryny, topiramatu i lakozamidu.
 - IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie retygabiny z wybranymi, aktywnymi komparatorami, ponieważ jest to nowy lek, którego efektywność kliniczna była dotychczas oceniana w badaniach klinicznych tylko w porównaniu z aktywnym placebo, rozumianym jako brak leczenia wspomagającego przy obecnie stosowanej terapii (czyli kontynuację dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo). Na podstawie badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego jedynie dla retygabiny i lewetiracetamu, retygabiny i topiramatu oraz retygabiny i lakozamidu, a nie było możliwe dla retygabiny w odniesieniu do pozostałych aktywnych komparatorów: okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, wigabatryny i lamotryginy, ponieważ w ramach przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono wystarczająco homogenicznych badań do przeprowadzenia takich porównań.
 - V. Wykazano, że **retygabina** w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg **jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumianego jako kontynuację dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie kontroli napadów padaczkowych i zwiększa: średnią procentową redukcję łącznej częstości napadów (dawki 900 mg i 1200 mg), odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów wynosiła co najmniej 50% lub 75% (dawki od 600 mg do 1200 mg), odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów padaczkowych (dawka 1200 mg) oraz istotnie zmniejsza ryzyko braku zmian lub wzrostu częstości napadów padaczkowych (dawki 900 mg i 1200 mg); stwierdzono **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy retygabiną i aktywnym placebo w odniesieniu do: odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów wynosiła 25-50% oraz odnośnie odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych (dawki od 600 mg do 1200 mg); stwierdzono **istotnie mniejszą skuteczność retygabiny niż aktywnego placebo** odnośnie odsetka pacjentów z redukcją częstości napadów padaczkowych 0-25% (dawki od 600 mg do 1200 mg).
- Ponadto, **retygabina** w dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg na dobę **zwiększa istotnie statystycznie** w porównaniu do **aktywnego placebo** i zależnie od przyjmowanej dawki ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z ich powodu; działania niepożądane mają najczęściej nasilenie łagodne i umiarkowane, są przejściowe i ustępują w trakcie terapii.
- VI. **Retygabina** w dawkach dobowych: 600 mg, 900 mg, 1200 mg **jest równie skuteczna, co lewetiracetam** w dobowych dawkach 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg, w zakresie kontroli napadów padaczkowych; retygabina w

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- największych dawkach może powodować częstsze niż lewetiracetam występowanie działań niepożądanych; różnice te są jednak nieznaczne.
- VII. **Retygabina** w dawkach dobowych: 600 mg, 900 mg i 1200 mg **jest równie skuteczna** co **topiramát** w dawkach dobowych: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1000 mg; zaobserwowane różnice nie dotyczą porównania odpowiadających sobie dawek leków; retygabina w największych zarejestrowanych dawkach może powodować częstsze niż topiramát występowanie działań niepożądanych; różnice te są jednak nieznaczne.
- VIII. Porównanie pośrednie retygabiny z lakozamidem poprzez wspólny komparator (aktywne placebo) przeprowadzono w zakresie następujących dawek: retygabina 600 mg, 900 mg oraz 1200 mg; lakozamid 200 mg i 400 mg. W niniejszej analizie nie uwzględniono dawki lakozamidu 600 mg, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakozamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg. **Retygabina** w dawkach dobowych: 600 mg, 900 mg, 1200 mg **jest równie skuteczna**, co **lakozamid** w dobowych dawkach 200 mg, 400 mg w zakresie kontroli napadów padaczkowych; stosowanie retygabiny w dawce 900 mg względem lakozamidu w dawce 400 mg oraz podanie retygabiny w dawce 600 mg względem lakozamidu w dawce 200 mg zwiększa odpowiednio ryzyko występowania drżenia oraz zmęczenia; różnice te są jednak nieznaczne i nie dotyczą porównania odpowiadających sobie dawek leków.
- IX. Badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) potwierdzają, że retygabina jest skuteczna w czasie długotrwałego stosowania jako terapia wspomagająca u pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia) oraz ma akceptowalny profil bezpieczeństwa.
- X. Wyniki i wnioski innych autorów, porównujących skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leków przeciwpadaczkowych w ramach opracowań wtórnych (metaanaliz i przeglądów systematycznych) oraz porównujących bezpieczeństwo w oparciu o dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy.
- XI. Jedynie w badaniach z zastosowaniem retygabiny pacjenci otrzymywali (w ramach kontynuacji wcześniejszego schematu leczenia) najnowsze leki przeciwpadaczkowe takie jak: lakozamid, eslikarbazepinę, zonisamid, pregabalinę, lewetiracetam.
- XII. **Wnioski:** retygabina jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczna w leczeniu padaczki w porównaniu do aktywnego placebo, jej zastosowanie wpływa istotnie na obniżenie ryzyka wystąpienia nagłego, nieoczekiwanego zgonu (SUDEP) u chorych na padaczkę lekooporną (III linia leczenia).
- XIII. Wśród obecnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych **retygabinę wyróżnia innowacyjny, specyficzny mechanizm działania, można zatem oczekiwać, że jej przyjmowanie jako dodatkowego leku wspomagającego lub alternatywnego dla dotychczas podawanych leków przeciwpadaczkowych (które były nieskuteczne lub nietolerowane – III linia leczenia) zwiększy szansę na skuteczne leczenie ciężkiej postaci lekoopornej padaczki.**

Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem kontynuacji dotychczasowej terapii w skojarzeniu z aktywnym placebo (czyli braku zastosowania terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) oraz wybranych komparatorów (okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, lamotryginy, wigabatryny, topiramatu, lakozamidu) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [288], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [289],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny profilu bezpieczeństwa,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie.

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie kilkaset tysięcy publikacji; na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych; do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 163 publikacje; odnaleziono łącznie 100 randomizowanych badań klinicznych, w tym 19 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie [1]-[21], [22], [24]-[25], [37], [44], [50], [53], [55]-[57], [58]-[59], [79], [113]-[114], [118]-[119], [134], [137], [139], [162], [163], [164], 4 badania o niższej wiarygodności [177]-[182], 6 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [15]-[16], [183]-[186] oraz 10 opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, analizy zbiorcze) [187]- [196].

Wyniki:

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych o najwyższej wiarygodności (randomizowanych), jak również o niższej wiarygodności pozwalających na **bezpośrednie porównanie** retygabiny względem poszczególnych, aktywnych komparatorów: okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, lamotryginy, wigabatryny, topiramatu, lakozamidu z tego względu podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego; nie zidentyfikowano jednak badań klinicznych umożliwiających **pośrednie porównanie** retygabiny względem poszczególnych, aktywnych komparatorów: okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lamotryginy, wigabatryny, w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem aktywnego placebo jako wspólnego komparatora, ze względu na zbyt dużą heterogeniczność badań,
- przeprowadzono jedynie **porównania pośrednie**: retygabiny względem topiramatu, retygabiny względem lewetiracetamu oraz retygabiny względem lakozamidu poprzez wspólny komparator - aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie),

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- w ramach niniejszej analizy klinicznej, w celu zestawienia danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa retygabiny oraz poszczególnych, aktywnych komparatorów, przeprowadzono również **porównania bezpośrednie**:
 - retygabiny względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie),
 - aktywnych komparatorów (okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, lamotryginy, wigabatryny, topiramatu, lakozamidu) względem aktywnego placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Retygabina vs aktywne placebo (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono metaanalizę wyników badań dla retygabiny przyjmowanej w dawce 600 mg/dobę (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]), 900 mg/dobę (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i 1200 mg/dobę (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]).

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że **stosowanie retygabiny jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne od aktywnego placebo** w zakresie takich punktów końcowych, jak:

- średnia procentowa redukcja łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego, dla dawek 900 mg/dobę ($p=0,017$) oraz 1200 mg/dobę ($p=0,0005$);
- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,001$), 900 mg/dobę ($p<0,0001$) i 1200 mg/dobę ($p<0,0001$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek 900 mg/dobę ($p<0,0001$) i 1200 mg/dobę ($p<0,0001$);
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych dla dawki 1200 mg/dobę w czasie całej fazy podwójnie zamaskowanej ($p=0,027$) i w fazie podtrzymującej ($p=0,015$);
- odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawki 900 mg/dobę ($p=0,019$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,009$), 900 mg/dobę ($p=0,001$) i 1200 mg/dobę ($p<0,0001$);
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50% do 75% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,001$), 900 mg/dobę ($p<0,0001$), 1200 mg/dobę ($p=0,0003$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek: 900 mg/dobę ($p=0,0007$) i 1200 mg/dobę ($p=0,04$);
- redukcja odsetka pacjentów, u których nie zaszła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek 900 mg/dobę ($p=0,03$) i 1200 mg/dobę ($p=0,03$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek 900 mg/dobę ($p=0,045$) i 1200 mg/dobę ($p=0,005$).

Stosowanie retygabiny okazało się istotnie statystycznie mniej skuteczne od aktywnego placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25%, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla wszystkich analizowanych dawek ($p<0,05$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy retygabiną i aktywnym placebo w zakresie takich punktów końcowych, jak:

- średnia procentowa redukcja łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,202$) i do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,234$), 900 mg/dobę ($p=0,081$) i 1200 mg/dobę ($p=0,070$);
- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,184$);
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,971$), 900 mg/dobę ($p=0,078$) i w fazie leczenia podtrzymującego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,566$), 900 mg/dobę ($p=0,103$);
- procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podwójnie zamaskowanego i w fazie leczenia podtrzymującego dla wszystkich analizowanych dawek retygabiny ($p>0,05$);
- odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,485$) i 1200 mg/dobę ($p=0,063$);
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50% do 75% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,08$);
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25% do 50% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego i do fazy leczenia podtrzymującego dla wszystkich analizowanych dawek retygabiny ($p>0,05$);
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0% do 25% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,09$);
- odsetek pacjentów, u których nie zaszła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,07$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,27$).

Stosowanie retygabiny w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg istotnie statystycznie zwiększa ryzyko przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do aktywnego placebo (odpowiednio: $p=0,0097$, $p<0,0001$ i $p<0,0001$). Nie zanotowano zwiększonej częstości występowania poważnych działań niepożądanych w żadnej z grup ($p>0,05$; wynik metaanalizy).

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych wzrastała w zależności od zastosowanej dawki leku. **U pacjentów przyjmujących retygabinę w dobowej dawce 600 mg zaobserwowano istotnie większe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo, ryzyko wystąpienia:** rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawrotów głowy, senności, zmęczenia, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, podwójnego widzenia, zaburzeń myślenia, zaburzeń uwagi, zaburzeń koordynacji, zaburzeń mowy i zaburzeń wymowy ($p<0,05$). **Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych,** takich jak: jakiegokolwiek działania niepożądane, zgony, poważne działania niepożądane, drżenie, ból głowy, stan splątania, osłabienie, nudności, amnezja, osłabienie pamięci, niewyraźne widzenie, zaburzenia chodu ($p>0,05$).

U pacjentów otrzymujących retygabinę w dobowej dawce 900 mg zaobserwowano istotnie większe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo, ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek działań niepożądanych, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawrotów głowy, senności, zmęczenia, stanu splątania, drżenia, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, osłabienia, osłabienia pamięci, podwójnego widzenia, zaburzeń myślenia, zaburzeń chodu, zaburzeń mowy ($p<0,05$). **Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych,** jak: poważne działania niepożądane, zgony, ból głowy, nudności, amnezja, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, zaburzenia koordynacji, zaburzenia wymowy ($p>0,05$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

U pacjentów przyjmujących retygabinę w dobowej dawce 1200 mg zaobserwowano istotnie większe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo, ryzyko wystąpienia: poważnych działań niepożądanych (w pojedynczym badaniu), rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawrotów głowy, senności, zmęczenia, ataksji, zaburzeń równowagi, trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, dezorientacji, stanu splątania, drżenia, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, amnezji, zaburzeń myślenia, niewyraźnego widzenia, zaburzeń chodu, zaburzeń uwagi, zaburzeń mowy, zaburzeń wymowy ($p < 0,05$). **Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych,** jak: ból głowy, infekcje układu moczowego, nudności, wymioty, grypa, zaparcia, niepokój, osłabienie, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, osłabienie pamięci, podwójne widzenie ($p > 0,05$).

Retygabina vs lewetiracetam (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie pomiędzy retygabiną a lewetiracetamem oparto na: metaanalizie badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] - dla retygabiny w dobowych dawkach 600 mg i 900 mg oraz 205 [3], [15] i 301 [8], [15] - dla retygabiny w dawce 1200 mg/dobę vs metaanaliza badań [53], [55], [58] - dla lewetiracetamu w dawce 1000 mg/dobę oraz metaanaliza badań [53], [55] dla lewetiracetamu w dawce 2000 mg/dobę oraz na porównaniu pojedynczych badań: badania 205 [3], [15] dla retygabiny w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg oraz badania [50] dla lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę.

Wykazano, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne, co podawanie lewetiracetamu** w zakresie takich punktów końcowych, jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych, odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg na dobę względem lewetiracetamu 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę i 3000 mg/dobę ($p > 0,05$).

W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa wykazano, że **stosowanie retygabiny istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, $p = 0,005$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,04$), zawroty głowy (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,003$, retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,0029$), senność (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,02$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,003$); w przypadku **pozostałych analizowanych porównań dawek obu leków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wymienionych wyżej działań niepożądanych ($p > 0,05$). **Stosowanie retygabiny jest równie bezpieczne, co podawanie lewetiracetamu** w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: poważne działania niepożądane i ból głowy, z uwzględnieniem wszystkich analizowanych porównań dawek obu leków ($p > 0,05$).

Retygabina vs topiramát (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie pomiędzy retygabiną a topiramatem oparto na badaniu 205 [3], [15] (retygabina w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg) oraz badaniu [113]-[114] (topiramát w dobowych dawkach 200 mg i 400 mg), metaanalizie badań [113]-[114] i [118]-[119] (topiramát w dawce 600 mg/dobę) oraz badaniu [118]-[119] (topiramát w dobowych dawkach 800 mg i 1000 mg).

Wykazano, że **stosowanie topiramatu w dobowych dawkach 600 mg, 800 mg i 1000 mg, jest istotnie bardziej skuteczne niż przyjmowanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę** oraz **stosowanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę** ($p < 0,05$) odnośnie odsetka pacjentów osiągających co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych.

Streszczenie.

Wykazano również, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne, co podawanie topiramatu** w zakresie takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg na dobę vs topiramate 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę oraz odsetka pacjentów osiagających co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek (retygabina 600 mg/dobę vs topiramate 200 mg/dobę i 400 mg/dobę; retygabina 900 mg/dobę vs topiramate 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000 mg/dobę; retygabina 1200 mg/dobę vs topiramate 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000 mg/dobę).

Analiza profilu bezpieczeństwa obu leków wykazała, że **stosowanie retygabiny w dawkach 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę, w miejsce topiramatu w dawkach 200 mg/dobę oraz 400 mg/dobę, istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia** zawrotów głowy ($p < 0,05$); należy jednak podkreślić, że różnice te nie dotyczą porównania odpowiadających sobie dawek leków. **Porównanie pozostałych kombinacji dawek obu leków** (retygabina 600 mg/dobę vs topiramate w dobowych dawkach 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg; retygabina 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę vs topiramate w dobowych dawkach 600 mg, 800 mg i 1000 mg) **wykazało brak istotnych statystycznie różnic między retygabiną a topiramatem** odnośnie częstości występowania zawrotów głowy ($p > 0,05$).

Stosowanie retygabiny w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę nie jest związane z wystąpieniem istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia żadnego z pozostałych analizowanych działań niepożądanych względem topiramatu we wszystkich analizowanych dawkach: 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000 mg/dobę, takich jak: poważne działania niepożądane, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, ból głowy, senność, zaburzenia myślenia, stan splątania ($p > 0,05$).

Retygabina vs lakoamid (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie pomiędzy retygabiną a lakoamidem oparto na metaanalizie badań: 205 [3], [15] i 302 [5], [15] (retygabina w dobowych dawkach 600 mg i 900 mg) oraz 205 [3], [15] i 301 [8], [15] (retygabina w dawce 1200 mg/dobę) oraz badań [163], [164] (lakoamid w dawce 200 mg/dobę), [162], [163], [164] (lakoamid w dawce 400 mg/dobę). Warto podkreślić, że porównanie pośrednie retygabiny z lakoamidem poprzez wspólny komparator (aktywne placebo) przeprowadzono w zakresie następujących dawek: retygabina 600 mg, 900 mg oraz 1200 mg; lakoamid 200 mg i 400 mg, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakoamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono dawki lakoamidu 600 mg/dobę analizowanej w badaniach [162], [164].

Wykazano, że stosowanie retygabiny (w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg lub 1200 mg) **jest równie skuteczne**, co podawanie lakoamidu (w dobowych dawkach 200 mg lub 400 mg) odnośnie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% lub 75% redukcję częstości napadów padaczkowych oraz odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek.

Analiza profilu bezpieczeństwa obu leków wykazała, że **stosowanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę zamiast lakoamidu w dawce 400 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia drżenia** ($p < 0,05$), natomiast **stosowanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę zamiast lakoamidu w dawce 200 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia zmęczenia** ($p < 0,05$); należy jednak podkreślić, że różnice te nie dotyczą porównania odpowiadających sobie dawek leków. Stosowanie retygabiny w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę **nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia żadnego z pozostałych, analizowanych działań niepożądanych** względem lakoamidu we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg/dobę, 400 mg/dobę) takich jak: poważne działania niepożądane, ból głowy,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

senność, podwójne widzenie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenie, zaburzenia koordynacji, ataksja, nudności ($p > 0,05$).

Badania o niższej wiarygodności

Na podstawie badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) [177], [178]-[179], [181] stwierdzono, że długotrwałe stosowanie retygabiny w zakresie dawek 600-1200 mg/dobę skutecznie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia napadów padaczkowych oraz wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą aktywnego placebo badań [15]-[16] oraz dodatkowych danych pochodzących z innych prób klinicznych [183]-[184] oceniono, że działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. W przypadku następujących działań niepożądanych zaobserwowano wyraźną zależność ich występowania od dawki leku: zawroty głowy, senność, stan splątania, afazja, zaburzenia koordynacji, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci, zaburzenia chodu, nieostre widzenie i zaparcia. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia, obejmowały: zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania.

Dodatkowo w komunikacie URPL [185] podkreślono potrzebę baczniejszego zwrócenia uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zaburzenia ze strony układu moczowego, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG i zaburzeń psychiatrycznych. Natomiast, w ocenie terapeutycznej produktu leczniczego Trobalt® [186] załączono plan minimalizacji ryzyka (RMP) zapewniający monitorowanie i ocenę każdego zidentyfikowanego i potencjalnego ryzyka, za pośrednictwem planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działań minimalizujących ryzyko.

Opracowania wtórne

Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy opracowań wtórnych [187]-[194], nie odnaleźli badań, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie retygabiny z innymi aktywnymi komparatorami, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas stosowany lek w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Ponadto, w ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania uwzględnione w opracowaniach wtórnych [187]-[194], dotyczące porównań omawianych leków przeciwpadaczkowych (retygabiny, okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, lewetiracetamu, wigabatryny i lakozamidu) względem aktywnego placebo. Badania te włączono do niniejszego przeglądu systematycznego jako badania potencjalnie przydatne do analizy klinicznej. Wyciągnięte przez autorów opracowań wtórnych wnioski nie świadczą jednoznacznie o większej skuteczności jednego z komparatorów względem innego i sugerują niewielkie różnice w skuteczności klinicznej analizowanych leków przeciwpadaczkowych. Autorzy zwracają również uwagę na dużą niehomogeniczność dostępnych badań oraz olbrzymi wpływ, jaki mogą mieć metody badawcze na analizowane punkty końcowe dotyczące efektywności klinicznej. Dotychczas stosowane w terapii leki przeciwpadaczkowe odznaczają się jednak istotnie większą skutecznością względem aktywnego placebo, co ma szczególne znaczenie w odniesieniu do istotnej redukcji ryzyka wystąpienia nagłego nieoczekiwane go zgonu u chorych na padaczkę (SUDEP). W odniesieniu do retygabiny w uwzględnionych opracowaniach wtórnych podkreślano innowacyjność leku związaną z jego odmiennym mechanizmem działania w porównaniu do dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych (aktywacja kanałów potasowych, warunkujących pobudliwość neuronów), co może mieć duże znaczenie zwłaszcza w leczeniu padaczki lekoopornej.

Streszczenie.

Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

Stosowanie retygabiny (Trobal[®]) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenia 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) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną o skuteczności istotnie większej od aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) i porównywalnej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi nowej generacji: lewetiracetamem oraz topiramatem czy lakozamidem.

Wśród obecnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych retygabinę wyróżnia innowacyjny, specyficzny mechanizm działania (oddziałuje ona na kanały potasowe neuronów, warunkujące ich aktywność) można zatem oczekiwać, że zastosowanie dodatkowego leku wspomagającego lub alternatywnego dla dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych, o odmiennym mechanizmie działania zwiększy szansę na skuteczne leczenie ciężkiej postaci lekoopornej padaczki. Ponadto, terapia lekami przeciwpadaczkowymi, w tym retygabiną, wykazuje istotnie statystycznie większą skuteczność w leczeniu padaczki w porównaniu do aktywnego placebo, zmniejszając również istotnie ryzyko wystąpienia nagłego, nieoczekiwanego zgonu u chorych (SUDEP).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

1. Cel wykonania analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Trobalt® (retygabina), w odniesieniu do kontynuacji dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z aktywnym placebo (czyli braku terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny, lewetiracetamu i lakoamidu, stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez, u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

2. Metody wykonania analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 [288], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [289].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji (I), komparatorów (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS,
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy.

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne oraz pierwotne

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [288], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania projektowano metodą ciągu prób i korekt przez czterech analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Reading*) i Emtree (*Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, metaanaliz oraz przeglądów systematycznych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianego w opracowaniu schematu leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*),
- EMA (*European Medicines Agency*),
- *Health Canada*,
- NIHR HTA (*National Institute for Health Research*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

Hasła, kwerydy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Data ostatniego wyszukania: 02-03.03.2012 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom wtórnym oraz dyskusji wyników. Opracowania wtórne w postaci przeglądów systematycznych oraz metaanaliz czy raportów HTA przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania wykluczono z analizy.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań naukowych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania projektowano metodą ciągu prób i korekt przez czterech analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Heading*) oraz Emtree (*Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych opracowań pierwotnych i wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Data ostatniego wyszukiwania: 02-03.03.2012 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego

Predefiniowane kryteria, zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS), zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (*population*) – chorzy powyżej 16/18 roku życia z padaczką lekooporną (napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia), u których co najmniej jeden dotychczas stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia),
- (I) interwencję (*intervention*) – stosowanie retygabiny jako terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia w III rzucie leczenia (gdy doszło do niepowodzenia leczenia - braku skuteczności lub złej tolerancji co najmniej jednego dotychczas stosowanego leku w padaczce lekoopornej),
- (C) komparatory (*comparison*) – kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo (czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie; aktywne placebo), wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, topiramát, tiagabina, okskarbazepina, lewetiracetam i lakozamid, jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u pacjentów u których co najmniej jeden dotychczas stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia),
- (O) punkty końcowe - wyniki (*outcome*) - redukcja częstotliwości napadów padaczkowych, oceniana jako mediana procentowej zmiany miesięcznej częstotliwości napadów padaczkowych częściowych w odniesieniu do stanu początkowego (wraz z podaniem zakresu obserwowanych wartości) i średniej procentowej zmiany miesięcznej częstotliwości napadów padaczkowych częściowych w odniesieniu do stanu początkowego (wraz z podaniem odchylenia standardowego), odpowiedź na leczenie, czyli procent pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję w miesięcznej częstotliwości napadów padaczkowych w odniesieniu do stanu początkowego, procent pacjentów bez napadów padaczkowych, średnia liczba dni bez napadów padaczkowych, ryzyko

2.4. Kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.

nagłego zgonu z powodu padaczki (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*; SUDEP) oraz profil bezpieczeństwa,

- (S) rodzaj badań klinicznych (*study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanego schematu leczenia.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowiły osoby dorosłe (powyżej 16 roku życia) z padaczką lekooporną (napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia), u których co najmniej jeden dotychczas stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny względem kontynuacji dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo (czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie; aktywne placebo) oraz wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny, lewetiracetamu i lakoamidu,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny względem aktywnych komparatorów (wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, topiramát, tiagabina, okskarbazepina, lewetiracetam i lakoamid) do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące zastosowanie: wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny, lewetiracetamu i lakoamidu, z wybranym wspólnym komparatorem – aktywnym placebo (ponieważ dostępne są jedynie badania kliniczne, w których retygabine porównywano z aktywnym placebo, rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo),
- badania, w których retygabina (Trobal[®]) oraz komparatory były podawane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*),
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, do analizy włączono również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

W niniejszym opracowaniu zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty. Z tego względu w celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA,
- URPL,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wykluczenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez czterech analityków pracujących niezależnie (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby czwartej ██████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami QUOROM przedstawiono w Aneksie.

2.6. Selekcja informacji.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 95%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne). W analizie uwzględniono badania, w których analizowana interwencja stosowana była jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [288].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie, w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez trzech analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.

2.9. Synteza danych.

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi czy badanie nie gorszy).

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u którego wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędą standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następujące informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych, włączonych do opracowania, przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [290]. Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku.

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

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

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

2.9.2. Synteza ilościowa (w tym metaanaliza)

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

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

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

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

W przypadku braku typowych danych, umożliwiających przeprowadzenie metaanalizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe), z danych zagregowanych (wartości SE, 95% CI) wyznaczano brakujące wartości. W odniesieniu do zmiennych ciągłych przeprowadzano łączną kumulację wartości danego parametru po zakończeniu badania oraz zmiany tego parametru w stosunku do wartości wyjściowych zgodnie z zasadami przyjętymi przez *Cochrane Collaboration* [289].

2.9.3. Porównanie pośrednie

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*), posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora **według Buchera** [291], [338], [339], [340], [341], [342], [343].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności porównania pośredniego, większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy o tym, że wyniki takiego porównania w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej interwencji medycznych [291], [338], [339], [340], [341], [342], [343].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub metaanalizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych, dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C, odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Należy pamiętać, że wynik ten może być traktowany jako istotny, jeśli zachowane zostaną podobne kryteria włączania pacjentów do badania, podobne okresy obserwacji, jak również podobny schemat podawania leków.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą odwróconej wariancji efektów stałych, metodą efektów losowych DerSimonian i Laird lub metodą efektów stałych porównującą ilorazy szans obliczane metodą Peto. Metodę porównania pośredniego dobrano w zależności od wartości współczynnika Cochrane X^2 i statystyki I^2 .

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego (rozdz. 2 – Problem zdrowotny w kontekście klinicznym) opracowanej przez [REDACTED].

3.1. Opis problemu zdrowotnego

Definicja

Padaczka należy do grupy przewlekłych chorób układu nerwowego. Współcześnie padaczkę definiuje się jako występowanie przemijających, zsynchronizowanych salw nadmiernych, niekontrolowanych wyładowań w obrębie neuronów, prowadzących do klinicznie jawnych napadów. Muszą się one powtarzać spontanicznie, pojedynczego napadu nie można uznać za padaczkę [311]. Przyjmuje się, że wystąpienie dwóch napadów padaczkowych bez uchwytej przyczyny w ciągu 1 roku do 2 lat, oznacza padaczkę [302].

Istnieje wiele definicji **padaczki lekoopornej**, w których uwzględnia się m.in. liczbę lub częstość napadów padaczkowych, liczbę stosowanych leków przeciwpadaczkowych, a także okres nieskutecznego leczenia. Najbardziej ogólna pozostaje definicja padaczki lekoopornej podana przez amerykański Narodowy Instytut Zdrowia, zgodnie z którą oporność na leki oznacza, że napady nie są kontrolowane w sposób zadowalający za pomocą środków dostępnych lekarzowi pierwszego kontaktu lub neurologowi. W świetle powyższej definicji, z padaczką lekooporną mamy do czynienia także w przypadku chorych, u których przy stosowaniu leków przeciwpadaczkowych obserwuje się poprawę zwyczajowo wyrażoną jako 50% redukcja napadów [303]. *International League Against Epilepsy* (ILAE) zdefiniowała również w 2009 roku padaczkę częściową lekooporną, jako niepowodzenie leczenia dwóch prawidłowo przeprowadzonych strategii terapeutycznych, dobrze dobranych i dobrze tolerowanych (zarówno monoterapii, jak i terapii skojarzonej leków przeciwpadaczkowych) w celu uzyskania trwałego zaniku napadów [318].

Epidemiologia

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym, stanowi istotny problem społeczny z powodu między innymi szerokiego rozpowszechnienia. Na całym świecie na padaczkę choruje około 50 milionów osób [304], [307], [308]. W Europie schorzenie to dotyczy 6 milionów osób [308], [309], natomiast w Polsce padaczka dotyczy około 300-400 tysięcy osób (w przybliżeniu 1% populacji) [304], [310], [311]. Oporność na leczenie (nieskuteczne leczenie) dotyczy około 30% chorych na padaczkę [309], [312], [315], [316], [320], [329], [330]. Przyjmując 1% wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

30% wskaźnik lekooporności [308], [309], [312] liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100 000 – 120 000 [313], [329].

Lekooporność padaczki wiąże się z dodatkowym, poważnym zagrożeniem – nagłym, niewyjaśnionym zgonem (ang. *Sudden Unexplained Death in Epileptic Patients*; SUDEP), który jest najczęstszą przyczyną nadmiernej śmiertelności u pacjentów z ciężkimi postaciami przewlekłej padaczki. U tych pacjentów częstotliwość występowania nagłych przypadków zgonu wynosi między 1,5 - 9,3 / 1000 osobo-lat w porównaniu z częstotliwością pomiędzy 0,35 - 2,70 / 1000 osobo-lat w przypadku chorych cierpiących na padaczkę we wszystkich stadiach zaawansowania. Obecnie ocenia się, że SUDEP stanowi przyczynę 7,5% - 17,0% zgonów chorych na padaczkę [317], [331], [336], [337].

Powtarzające się napady padaczkowe są przyczyną wielu stanów zagrażających życiu lub wpływających na istotne ograniczenie jakości życia chorych, do najpoważniejszych należy zaliczyć: stan padaczkowy i nagłe zgony z powodu padaczki. Źle kontrolowana padaczka znacząco pogarsza jakość życia chorych, wpływając negatywnie na samopoczucie fizyczne, ryzyko urazów i dysfunkcje neuropsychiczne (depresja u około 50% chorych, zaburzenia lękowe u 16%, zespół otępienny u 20-30%, psychozy 10-20%) [305], [332], [333], [334]. Nie bez znaczenia pozostają także nieobecności w pracy lub szkole z powodu napadów, utrudnione kontakty społeczne, a często także konieczność stosowania politerapii [308], [332], [333], [334].

Rokowanie

Szanse na remisję napadów padaczkowych kształtuje wiele czynników klinicznych, przede wszystkim rodzaj napadów lub zespół padaczkowy, nieprawidłowy status neurologiczny (w tym opóźnienie rozwoju), nieprawidłowy zapis EEG, etiologia, wysoka częstość napadów poprzedzających rozpoczęcie leczenia oraz reakcja na inicjujące terapie [305].

Całkowitą kontrolę napadów padaczkowych udaje się uzyskać u 70–80% chorych [308], [311], [316] w zależności od rodzaju padaczki i zastosowanego leku [311], [316].

Leczenie

Farmakoterapia stanowi podstawowy, jakkolwiek nie jedyny aspekt postępowania leczniczego w padaczce (obok leczenia chirurgicznego i diety ketogennej), jednak żaden ze stosowanych dotychczas leków przeciwpadaczkowych nie ma zdolności hamowania procesu epileptogenezy. Celem leczenia padaczki jest kontrola napadów padaczkowych (tj. redukcja częstości napadów) przy jak najlepszym profilu bezpieczeństwa. Padaczka jest schorzeniem heterogennym o wielu odmianach, co wpływa na

wybór leku [304], a skuteczność leczenia farmakologicznego zależy od klinicznej postaci padaczki, częstości i ciężkości napadów, rozległości współistniejących uszkodzeń mózgu i czasu trwania padaczki [313].

Aby osiągnąć sukces terapeutyczny w leczeniu, trzeba przyjąć określone reguły postępowania. Generalną zasadą powinno być rozpoczęcie leczenia od jednego leku (monoterapia) oraz od podawania go w małych dawkach, stopniowo je zwiększając. Celem jest osiągnięcie kontroli częstości napadów przy stosowanej jak najmniejszej dawce leku [313]. W przypadku braku należytego efektu terapeutycznego zwiększa się dawkę stosowanego leku lub zmienia się lek na inny [306]. Jeśli za pomocą jednego leku nie osiąga się wystarczającej kontroli napadów, stopniowo wprowadza się drugi lek; pierwszy lek można zacząć stopniowo wycofywać dopiero wtedy, gdy drugi lek jest już podawany w pełnej dawce. Lek należy podawać w określonej liczbie dawek dziennych i o stałych, ustalonych porach [306], [313]. Koncepcja racjonalnej politerapii, która rozwija się w ciągu ostatnich lat jest oparta na teoretycznej możliwości poprawy kontroli napadów poprzez kombinację dwóch lub więcej leków, bez wzrostu objawów toksycznych, które często występują przy kombinacjach leków starszych generacji. U około 70–75% chorych napady padaczkowe są dobrze kontrolowane jednym lekiem. Pozostałe 30–25% chorych należy do grupy opornych na leczenie, to znaczy, że pacjenci wymagają stosowania więcej niż jednego leku [313].

Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych obejmują:

- blokowanie kanałów sodowych (np. lamotrygina, okskarbazepina),
- nasilenie aktywności układu GABA-ergicznego (np. wigabatryna, tiagabina),
- działanie na receptory glutaminianowe (np. topiramata),
- nieznanne (np. lewetiracetam) [304],
- utrzymywanie otwartych kanałów potasowych (retygabina) [183], [184], [330].

Nowe leki przeciwpadaczkowe mają, poza korzystnymi właściwościami farmakologicznymi, lepszy profil bezpieczeństwa, ale ich skuteczność nie jest istotnie wyższa od leków klasycznych [304]. Prawdopodobnie z tego względu około 30% pacjentów nadal pozostaje opornych na działanie dostępnych leków przeciwpadaczkowych [315], [316], [320]. Dobra tolerancja leku stanowi bardzo istotny wyznacznik skutecznej farmakoterapii padaczki, a jak dowodzą wyniki badań przeprowadzonych u chorych z padaczką nowo zdiagnozowaną, niepowodzenia w leczeniu częściej są następstwem odstawienia leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych, niż z powodu jego małej skuteczności [304].

Lekooporność może być pozorna i wynikać z innych przyczyn. Część przypadków padaczki lekoopornej jest skutkiem nieprawidłowej diagnozy i niewystarczającego leczenia [305], [306], a także chorób

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

współistniejących zmieniających metabolizm leków [303]. Na przykład lek może być zastosowany w zbyt małej dawce (subterapeutycznej) lub być nieprawidłowo podawany, może wchodzić w interakcje z innymi lekami zmniejszającymi jego stężenie [305], [306]. Podobnie, niepowodzenia leczenia wskutek za wysokiej dawki początkowej, zbyt szybkiego miareczkowania oraz wysokiego dawkowania podtrzymującego, co skutkuje nietolerancją, bywają błędnie uznawane za oporność na leczenie [305].

3.2. Populacja

Analizowaną populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (retygabina, Trobalt®) będą stanowili dorośli pacjenci z padaczką lekooporną (leczenie wspomagające napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia) [183], u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

3.3. Interwencja

Analizowaną interwencją jest zastosowanie produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*), u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną (napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia), u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej interwencji – Trobalt® (retygabina) (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania.

3.4. Interwencje alternatywne – komparatory

Wyboru komparatorów dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego opracowanej przez ██████████

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (podawanie retygabiny) w terapii padaczki lekoopornej (napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia) pacjentów, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub

nietolerowany (III linia leczenia), brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także krajowe i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego.

Krajowe i światowe wytyczne zalecają stosowanie leków podstawowych, takich jak: karbamazepina, walproiniany, fenobarbital lub fenytoina, w terapii padaczki w pierwszym rzucie leczenia [321], [322], [328],[329]. **Z tego względu wykluczono je jako potencjalne komparatory dla retygabiny, wskazanej do podawania jako lek wspomagający.**

Zgodnie z wytycznymi NICE, SIGN oraz AAN/AES leki przeciwpadaczkowe nowej generacji takie jak: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, tiagabina, topiramamat oraz okskarbazepina, są rekomendowane do stosowania w leczeniu padaczki u tych pacjentów, u których dotychczasowo stosowane, standardowe leki przeciwpadaczkowe okazują się nieskuteczne [321], [322], [328].

W Polsce w leczeniu padaczki lekoopornej stosowane są kombinacje praktycznie wszystkich leków tzw. starej generacji, takich jak: karbamazepina, kwas walproinowy i fenytoina oraz leków nowej generacji, takich jak wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramamat. Leki nowej generacji stosuje się na ogół w terapii wspomagającej, jako drugi lek, gdy lek I rzutu okazał się nieskuteczny [329].

Praktycznie nie stosuje się zonisamidu oraz pregabaliny, które nie podlegają refundacji, a koszty terapii tymi preparatami są wysokie [324], [325]. Z kolei, uwzględniany w niektórych, starszych wytycznych felbamat został w Polsce wyrejestrowany z wykazu leków dopuszczonych do obrotu. **Zatem, leki te wykluczono jako komparatory dla retygabiny.**

W najnowszych wytycznych opracowanych przez NICE w styczniu 2012 roku dodatkowo uwzględniono stosowanie lakozamidu (Vimpat®) jako terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych w przypadku nieskuteczności wcześniejszych terapii [344]. Ponadto produkt leczniczy Vimpat® (lakozamid) w styczniu 2012 roku został zatwierdzony do stosowania i finansowania przez Agencję Oceny Technologii Medycznych we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego [323].

W analizowanych, zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej nie określono do tej pory pozycji retygabiny w leczeniu padaczki. Wynika to z faktu, że retygabina jest lekiem nowym, który w 2010 roku został dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [319], a 28 marca 2011 roku został dopuszczony przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) do obrotu na terenie Unii Europejskiej [184], [195]. Mimo krótkotrwałej obecności w terapii, w polskich wytycznych leczenia padaczki, zaktualizowanych w 2011 roku, rekomenduje się

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

stosowanie retygabiny w II rzucie leczenia, gdy monoterapia okazało się nieskuteczna lub źle tolerowana [329]. Ponadto, NICE, SMC i HAS wydały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania retygabiny w leczeniu padaczki lekoopornej [196], [326], [327].

Retygabina jest zatem wskazana do stosowania jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką lekooporną [183], [329]. **W ramach niniejszej analizy klinicznej i w porozumieniu z Podmiotem odpowiedzialnym proponuje się stosowanie retygabiny w III rzucie leczenia, u chorych, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany.**

Pozostałe leki przeciwpadaczkowe nowej generacji również są wskazane do podawania jako leki wspomagające w terapii padaczki. Ponadto, część leków nowej generacji, pomimo wskazań do stosowania również w monoterapii w nowo zdiagnozowanej padaczce, jest podawana głównie w ramach terapii dodanej w padaczce lekoopornej, głównie ze względu na wysokie koszty leczenia. **Z tego względu leki nowej generacji: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, tiagabina, topiramát, okskarbazepina, lewetiracetam oraz lakozamid, stosowane jako leki wspomagające w terapii padaczki lekoopornej w kolejnych rzutach leczenia (gdy dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane), wybrano na komparatory dla retygabiny.** Ponadto, leki te wybrano z powodu: rekomendacji wydanych przez NICE, SIGN, AAN/AES w leczeniu padaczki lekoopornej, istniejącej praktyki klinicznej w Polsce, finansowania ww. preparatów ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych produktów leczniczych stosowanych w chorobach przewlekłych (co zwiększa dostęp pacjentów do farmakoterapii padaczki lekoopornej), ukierunkowane wskazanie rejestracyjne do stosowania analizowanych preparatów jako terapii dodanej w leczeniu napadów częściowych z lub bez napadów wtórnie uogólnionych (wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, tiagabiny i lakozamidu), wskazanie rejestracyjne do stosowania u osób dorosłych, w formie doustnej wszystkich analizowanych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji oraz dużą zbieżność odnośnie przeciwwskazań dla stosowania.

Jako komparator dla retygabiny, wybrano również kontynuację dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z aktywnym placebo (czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Takie porównanie pozwoli wykazać, że pacjenci faktycznie odnoszą korzyści z leczenia w postaci redukcji napadów padaczkowych. Ponadto, przeprowadzenie powyższego porównania umożliwi ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Aktywne placebo jest również jedynym

komparatorem, z którym bezpośrednio porównywano retygabinę w badaniach klinicznych. Ponadto, **aktywne placebo wybrano na komparator dla retygabiny** (proponowanej do stosowania w III rzucie leczenia) **ze względu brak lub niewystarczające dane, umożliwiające uprzywilejowanie jednej określonej kombinacji leków przeciwpadaczkowych w III rzucie leczenia.**

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji alternatywnych – Sabril® (wigabatryna), Neurontin® (gabapentyna), Symla® (lamotrygina), Keppra® (lewetiracetam), Gabitril® (tiagabina), Topamax® (topiramet), Vimpat® (lakoamid) oraz Trileptal® (okskarbazepina) (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) w Aneksie niniejszego opracowania.

3.5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia padaczki, ze szczególnym uwzględnieniem padaczki lekoopornej (napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia), u pacjentów u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), istotne z klinicznego punktu widzenia:

- redukcja częstości napadów padaczkowych,
- odpowiedź na leczenie (określana jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej),
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych,
- odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych,
- ryzyko nagłego zgonu z powodu padaczki (*sudden unexpected death in epilepsy*; SUDEP).

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych,
- wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- zaprzestania dalszego leczenia z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych,
- wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez czterech analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby czwartej [REDACTED].

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badania kliniczne: badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20], umożliwiające dokonanie bezpośredniego porównania retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, u których co najmniej jeden dotychczas stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych (zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych) umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania retygabiny i pozostałych wybranych komparatorów (okskarbazepiny, gabapentyny, tiagabiny, lewetiracetamu, lamotryginy, topiramatu, wigabatryny, lakozamidu) w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym zidentyfikowano badania kliniczne, które były potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywnego placebo (ponieważ jedyne odnalezione badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia – dotyczyły jej porównania względem aktywnego placebo).

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Trobalt® (retygabina), odnalezione na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA,

European Medicines Agency) [183] oraz Streszczenia EPAR (ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla ogółu społeczeństwa [184]. Ponadto, na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zidentyfikowano dwa opracowania wtórne: [15], [16], a na stronie URPL komunikat firmy GlaxoSmithKline uzgodniony z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [185]. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również Ocenę terapeutyczną produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) z kwietnia 2011 roku dostarczoną przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. [186]. Na stronach: *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*®, nie odnaleziono żadnych raportów o działaniach niepożądanych w zakresie stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Zidentyfikowano również 4 badania o niższej wiarygodności, opisane w sześciu publikacjach [177] i [181], [178]-[179], [180], [182], które zostały włączone do niniejszej analizy. Odnaleziono również 10 opracowań wtórnych: [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej retygabiny stosowanej w analizowanym wskazaniu.

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych, w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki, których nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania retygabiny jako terapii wspomagającej w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną. Przeszukiwanie oparto o następujące słowa kluczowe: „*retigabine OR ezogabine*”. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania) odnaleziono łącznie 12 badań klinicznych [165], [166], [167], [168], [169], [170], [171], [172], [173], [174], [175], [176]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej retygabiny w leczeniu chorych z padaczką lekooporną. Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie ze schematami QUORUM).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych o niniejszego opracowania.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Zastosowane badania [nr ref.]
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	retygabina vs aktywne placebo	bezpośrednie	-	[1]-[3], [4]-[5], [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21]
	retygabina vs okskarbazepina	bezpośrednie	-	-
	retygabina vs okskarbazepina	pośrednie	Aktywne placebo	-
	okskarbazepina vs aktywne placebo	bezpośrednie	-	[22]
	retygabina vs tiagabina	bezpośrednie	-	-
	retygabina vs tiagabina	pośrednie	Aktywne placebo	-
	tiagabina vs aktywne placebo	bezpośrednie	-	[24]-[25]
	retygabina vs gabapentyna	bezpośrednie	-	-
	retygabina vs gabapentyna	pośrednie	Aktywne placebo	-
	gabapentyna vs aktywne placebo	bezpośrednie	-	[37], [44]
	retygabina vs lewetiracetam	bezpośrednie	-	-
	retygabina vs lewetiracetam	pośrednie	Aktywne placebo	[50], [53], [55]-[57], [58]-[59]
	lewetiracetam vs aktywne placebo	bezpośrednie	-	[50], [53], [55]-[57], [58]-[59]
	retygabina vs lamotrygina	bezpośrednie	-	-
	retygabina vs lamotrygina	pośrednie	Aktywne placebo	-
	lamotrygina vs aktywne placebo	bezpośrednie	-	[79]

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych.

	retygabina vs topiramát	bezpośrednie	-	-
	retygabina vs topiramát	pośrednie	Aktywne placebo	[113]-[114], [118]-[119]
	topiramát vs aktywne placebo	bezpośrednie	-	[113]-[114], [118]-[119]
	retygabina vs wigabatryna	bezpośrednie	-	-
	retygabina vs wigabatryna	pośrednie	Aktywne placebo	-
	wigabatryna vs aktywne placebo	bezpośrednie	-	[134], [137] i [139]
	retygabina vs lakozamid	bezpośrednie	-	-
	retygabina vs lakozamid	pośrednie	Aktywne placebo	[162], [163], [164]
	lakozamid vs aktywne placebo	bezpośrednie	-	[162], [163], [164]
Badania o niższej wiarygodności	retygabina	-	-	[177], [178]-[179], [180], [181]
	wigabatryna			[182]
Badania nieopublikowane	retygabina	-	-	[165], [166], [167], [168], [169], [170], [171], [172], [173], [174], [175], [176]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	retygabina	-	-	[15], [16], [183], [184], [185], [186]
Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	retygabina	-	-	[187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196]

Szczegółowa charakterystyka badań klinicznych oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do analizy klinicznej stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) względem wybranych komparatorów w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (napady padaczkowe 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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia), została omówiona w Aneksie niniejszego opracowania.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa retygabiny stosowanej jako tzw. terapia *add-on* w leczeniu padaczki lekoopornej (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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia) względem kontynuacji dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo (czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie; aktywne placebo). Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie retygabiny z innymi aktywnymi komparatorami ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których stosowano retygabinę jako terapię wspomagającą w analizowanym wskazaniu.

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne, porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20].

Odnalezione badania dotyczyły porównania zastosowania retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w różnych dawkach:

- badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17]: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę,
- badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę,
- badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]: retygabina 1200 mg/dobę.

Wszystkie badania (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]) obejmowały fazę wstępną (w której pacjenci przyjmowali swoją standardową terapię i w której dokonywano oceny wyjściowej częstości napadów padaczkowych), fazę wymuszonego zwiększania dawki (w której dawkę leku systematycznie zwiększano, aż do osiągnięcia docelowej dawki, w badaniu 205 oraz w badaniu 301 dopuszczano redukcję dawki w przypadku nietolerancji leczenia) oraz fazę podtrzymującą (w której pacjenci przyjmowali ustaloną dawkę leku). Kwalifikacja do badania oraz randomizacja następowały po zakończeniu fazy wstępnej. Faza wymuszonego zwiększania dawki oraz faza podtrzymująca składały się na czas leczenia podwójnie zamaskowanego. Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania.

Oprócz przedstawienia wyników osobno dla każdego z badań, zdecydowano się przeprowadzić metaanalizę badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zależności od dawki stosowanego leku (charakterystyka zmetaanalizowanej populacji: patrz Aneks). W każdym z badań wyniki analizowano osobno dla dwóch populacji i dwóch okresów leczenia i obserwacji:

- populacji ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; wyniki podano dla całego okresu podwójnie zamaskowanego,
- populacji ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden pomiar napadu drgawkowego w fazie podtrzymującej; wyniki podano dla fazy podtrzymującej, w której pacjenci przyjmowali ustaloną dawkę leku.

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

Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [1]-[21].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17]	IIA	1999 - 2001	4	73 ośrodki w 19 krajach (Australia, Belgia, Chorwacja, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy,	Wyeth Pharmaceuticals	<i>Superiority</i>	Tak

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

				Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Słowacja Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)			
Badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]	IIA	2005 - 2008	5	53 ośrodków w 5 krajach (Stany Zjednoczone, Kanada, Meksyk, Argentyna, Brazylia)	Valeant Pharmaceuticals International, GlaxoSmithKline	<i>Superiority</i>	Tak
Badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]	IIA	2006 - 2008	5	71 ośrodków w 13 krajach (Australia, Belgia, Francja, Niemcy, Izrael, Węgry, Polska, Rosja, Południowa Afryka, Hiszpania, Wielka Brytania, Ukraina, Stany Zjednoczone)	Valeant Pharmaceuticals International, GlaxoSmithKline	<i>Superiority</i>	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

Wyniki analizy skuteczności klinicznej podano dla następujących punktów końcowych:

- mediany procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej - wyniki dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo osobno,

- średniej procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej - wyniki podano osobno dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo, obliczono parametr średnia ważona różnic (WMD) dla porównania między grupami i przeprowadzono metaanalizę wyników w zależności od dawki leku,
- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej - wyniki podano osobno dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo, obliczono parametr korzyść względna (RB) dla porównania między grupami i przeprowadzono metaanalizę wyników w zależności od dawki leku,
- odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej - wyniki podano osobno dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo, obliczono parametr korzyść względna (RB) dla porównania między grupami i przeprowadzono metaanalizę wyników w zależności od dawki leku,
- procentu czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły w czasie fazy podwójnie zamaskowanej lub fazy podtrzymującej - wyniki podano osobno dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo, obliczono parametr średnia ważona różnic (WMD) dla porównania między grupami i przeprowadzono metaanalizę wyników w zależności od dawki leku,
- odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej wynosiła od 75 do 100% - wyniki podano osobno dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo, obliczono parametr korzyść względna (RB) dla porównania między grupami i przeprowadzono metaanalizę wyników w zależności od dawki leku,
- odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej wynosiła od 50 do 75% - wyniki podano osobno dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo, obliczono parametr korzyść względna (RB) dla porównania między grupami i przeprowadzono metaanalizę wyników w zależności od dawki leku,
- odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej wynosiła od 25 do 50% - wyniki podano osobno dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo, obliczono parametr korzyść względna (RB) dla porównania między grupami i przeprowadzono metaanalizę wyników w zależności od dawki leku,
- odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej wynosiła od 0 do 25% - wyniki

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

podano osobno dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo, obliczono parametr korzyść względna (RB) dla porównania między grupami i przeprowadzono metaanalizę wyników w zależności od dawki leku,

- odsetka pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej - wyniki podano osobno dla grupy przyjmującej retygabinę i grupy otrzymującej aktywne placebo, obliczono parametr ryzyko względne (RR), dla porównania między grupami i przeprowadzono metaanalizę wyników w zależności od dawki leku.

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

5.1.1.1. Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych

Tabela 3. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni [3], [5], [8], [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Mediana (zakres) N - liczba pacjentów	Grupa kontrolna Aktywne placebo Mediana (zakres) N - liczba pacjentów	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***
<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.*</u>	600 mg	16 tygodni	[3], [15] (Badanie 205)	-23,4 (-100; 1703) N=99	-13,1 (-100; 533) N=96	0,199
		16 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	-27,9 (-94; 250) N=181	-15,9 (-100; 1712) N=179	0,007
<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej.**</u>	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	-30,4 (-100; 1653) N=83	-22,9 (-100; 200) N=78	0,536
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	-35,3 (-100; 253) N=158	-17,4 (-100; 1589) N=164	0,002
<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.*</u>	900 mg	16 tygodni	[3], [15] (Badanie 205)	-29,3 (-100; 298) N=95	-13,1 (-100; 533) N=96	0,043
		16 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	-39,9 (-100; 226) N=178	-15,9 (-100; 1712) N=179	<0,001

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Mediana (zakres) N - liczba pacjentów	Grupa kontrolna Aktywne placebo Mediana (zakres) N - liczba pacjentów	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***
<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej.</u> **	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	-35,8 (-100; 292) N=74	-22,9 (-100; 200) N=78	0,170
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	-44,3 (-100; 714) N=149	-17,4 (-100; 1589) N=164	<0,001
<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.</u> *	1200 mg	16 tygodni	[3], [15] (Badanie 205)	-35,2 (-100; 375) N=106	-13,1 (-100; 533) N=96	<0,001
		18 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	-44,3 (-100; 302) N=153	-17,5 (-90; 628) N=152	<0,001
<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej.</u> **	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	-43,7 (-100; 503) N=68	-22,9 (-100; 200) N=78	0,008
		12 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	-54,5 (-100; 660) N=119	-18,9 (-100; 1382) N=137	<0,001

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** wartości p podane w publikacji [15]; drobne różnice między wartościami p podanymi w różnych publikacjach źródłowych wynikają z innych metod obliczeniowych.

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można wnioskować, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie redukcji mediany procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego dla dawek:

- retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5], [15]: $p=0,007$),
- retygabina 900 mg/dobę (badanie 205 [3], [15]: $p=0,043$ i badanie 302 [5], [15]: $p<0,001$),
- retygabina 1200 mg/dobę (badanie 205 [3], [15]: $p<0,001$ i badanie 301 [8], [15]: $p<0,001$).

Natomiast, **nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w skuteczności pomiędzy grupą otrzymującą retygabinę i aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla dawki 600 mg/dobę retygabiny w badaniu 205 [3], [15]: $p=0,199$.

Ponadto, **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie redukcji mediany procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek:

- retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5], [15]: $p=0,002$),
- retygabina 900 mg/dobę (badanie 302 [5], [15]: $p<0,001$),
- retygabina 1200 mg/dobę (badanie 205 [3], [15]: $p=0,008$ i badanie 301 [8], [15]: $p<0,001$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy grupą otrzymującą retygabinę i aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla dawek retygabiny: 600 mg/dobę (badanie 205 [15]: $p=0,536$) oraz 900 mg/dobę (badanie 205 [15]: $p=0,170$).

Przedstawione wartości p pochodzą z publikacji zbiorczej [15]. Drobne różnice między wartościami p podanymi w publikacjach źródłowych, pochodzących z pojedynczych badań [3], [5], [8] i wynikają z zastosowania innych metod obliczeniowych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.1.1.2. Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych

Tabela 4. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni [3], [5], [8], [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Średnia ±SD	Gupa kontrolna Aktywne placebo Średnia ±SD	WMD [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****
Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	600 mg	16 tygodni	[3], [15] (Badanie 205)	8,57±190,94 N=99	-3,33±75,03 N=96	11,90 [-29,06; 52,86]	0,199
		16 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	-20,4±51,02 N=181	-1,1±138,37 N=179	-19,30 [-40,80; 2,20]	0,007
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,775547 (df = 1) P = 0,1827					-12,39 [-31,45; 6,66]
Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> .**	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	0,5±193,37 N=83	-17,5±52,6 N=78	18,0 [-26,39; 62,39]	0,536
		12 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	-25,0±55,96 N=158	-5,1±133,27 N=164	-19,9 [-42,38; 2,58]	0,002
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 2,339069 (df = 1) P = 0,1262					-11,99 [-31,73; 7,74]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Średnia ±SD	Grupa kontrolna Aktywne placebo Średnia ±SD	WMD [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****
Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	900 mg	16 tygodni	[3], [15] (Badanie 205)	-14,14±70,35 N=95	-3,33±75,03 N=96	-10,81 [-31,44; 9,82]	0,043
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	-27,8±56,12 N=178	-1,1±138,37 N=179	-26,7 [-48,63; -4,77]	<0,001
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,072643 (df = 1) P = 0,3003					-18,29 [-33,29; -3,28]
Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> .**	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	-23,1±63,49 N=74	-17,5±52,6 N=78	-5,6 [-24,10; 12,90]	0,170
		12 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	-30,9±80,49 N=149	-5,1±133,27 N=164	-25,8 [-50,49; -1,11]	<0,001
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,688048 (df = 1) P = 0,1939					-13,12 [-27,85; 1,61]
Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych	1200	16 tygodni	[3], [15] (Badanie 205)	-23,33±64,87 N=106	-3,33±75,03 N=96	-20,0 [-39,30; -0,70]	<0,001

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Średnia ±SD	Gupa kontrolna Aktywne placebo Średnia ±SD	WMD [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****
częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	mg	18 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	-25,1±64,75 N=153	1,6±95,09 N=152	-26,7 [-44,95; -8,45]	<0,001
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,242348 (df = 1) P = 0,6225				-23,56 [-36,87; -10,25]	0,0005 [^]
Średnia procentowej zmiany łącznej <u>częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> .**	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	-25,6±88,51 N=68	-17,5±52,6 N=78	-8,1 [-31,38; 15,19]	0,008
		12 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	-32,0±91,86 N=119	-3,1±135,74 N=137	-28,9 [-57,74; -0,06]	<0,001
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 1,215012 (df = 1) P = 0,2703				-16,90 [-35,17; 1,37]	0,070 [^]

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] wartości p dla metaanaliz obliczono na podstawie dostępnych danych.

**** wartości p podane w publikacji [15]; drobne różnice między wartościami p podanymi w różnych publikacjach źródłowych wynikają z innych metod obliczeniowych.

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy parametru średnia ważona różnic, oszacowanego dla średniej procentowej redukcji łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego, świadczą o tym, że **stosowanie retygabiny jest istotnie bardziej skuteczne niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla dawek:

- retygabina 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [3], [15] i 302 [15]) $p=0,017$,
- retygabina 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) $p=0,0005$.

Wyniki metaanalizy parametru średnia ważona różnic, oszacowanego dla średniej procentowej redukcji łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej, **świadczą o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabinę oraz grupą otrzymującą aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla dawek:

- retygabina 600 mg/dobę w fazie podtrzymującej (metaanaliza badań: 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) $p=0,234$ oraz w fazie podwójnie zamaskowanej (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [5], [15]) $p=0,202$,
- retygabina 900 mg/dobę w fazie podtrzymującej (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [5], [15]) $p=0,081$,
- retygabina 1200 mg/dobę w fazie podtrzymującej (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [8], [15]) $p=0,070$.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

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

Tabela 5. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy grupami****	NNT [CI 95%]
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	600 mg	16 tygodni	[3], [15] (Badanie 205)	23/99 (23,2%)	15/96 (15,6%)	1,49 [0,84; 2,67]	0,189	-
		16 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	57/181 (31,5%)	31/179 (17,3%)	1,82 [1,24; 2,68]	0,002	8 [5; 19]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,315769 (df = 1) P = 0,5742					1,71 [1,24; 2,36]	0,001[^]
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> .**	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	23/83 (27,7%)	20/78 (25,6%)	1,08 [0,65; 1,80]	0,845	-
		12 tygodni	[4], [5], [15] (Badanie 302)	61/158 (38,6%)	31/164 (18,9%)	2,04 [1,42; 2,97]	<0,001	6 [4; 11]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (random effects) Cochran Q = 3,868211 (df = 1) P = 0,0492					1,52 [0,82; 2,84]	0,184 [^]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy grupami****	NNT [CI 95%]
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	900 mg	16 tygodni	[2], [3], [15] (Badanie 205)	30/95 (31,6%)	15/96 (15,6%)	2,02 [1,18; 3,51]	0,008	7 [4; 26]
		16 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	70/178 (39,3%)	31/179 (17,3%)	2,27 [1,58; 3,29]	<0,001	5 [4; 8]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,118635 (df = 1) P = 0,7305				2,19 [1,61; 2,97]	<0,0001^	6 [4; 8]
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> .**	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	30/74 (40,5%)	20/78 (25,6%)	1,58 [1,00; 2,53]	0,057	-
		12 tygodni	[4], [5], [15] (Badanie 302)	70/149 (47,0%)	31/164 (18,9%)	2,49 [1,75; 3,58]	<0,001	4 [3; 6]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 2,26159 (df = 1) P = 0,1326				2,13 [1,60; 2,82]	<0,0001^	5 [4; 7]
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	1200 mg	16 tygodni	[2], [3], [15] (Badanie 205)	35/106 (33,0%)	15/96 (15,6%)	2,11 [1,25; 3,63]	0,001	6 [4; 18]
		18 tygodni	[7], [8], [15] (Badanie 301)	68/153 (44,4%)	27/152 (17,8%)	2,50 [1,72; 3,69]	<0,001	4 [3; 7]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,250323 (df = 1) P = 0,6168				2,36 [1,73; 3,23]	<0,0001^	5 [4; 7]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy grupami****	NNT [CI 95%]
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> .**	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	28/68 (41,2%)	20/78 (25,6%)	1,61 [1,01; 2,58]	0,010	7 [4; 484]
		12 tygodni	[6], [8], [15] (Badanie 301)	66/119 (55,5%)	31/137 (22,6%)	2,45 [1,74; 3,49]	<0,001	4 [3; 5]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,989687 (df = 1) P = 0,1584					2,12 [1,60; 2,80]	<0,0001^

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

**** wartości p podane w publikacji.

^ wartości p dla metaanaliz obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka odpowiedzi na leczenie, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w dawkach:

- retygabina 600 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) $p=0,001$; parametr NNT wyniósł 9 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 9 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- retygabina 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [2], [3], [15] i 302 [5], [15]) $p<0,0001$; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- retygabina 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [2], [3], [15] i 301 [7], [8], [15]) $p<0,0001$; parametr NNT wyniósł 55 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 55 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.

Ponadto, przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka odpowiedzi na leczenie, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego, świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w dawkach:

- retygabina 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [4], [5], [15]) $p<0,0001$; parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego,
- retygabina 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [6], [8], [15]) $p<0,0001$; parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 4 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego.

Wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka odpowiedzi na leczenie, **świadczą o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną retygabiną a grupą otrzymującą aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie):

- retygabina w dawce 600 mg/dobę dla fazy podtrzymującej (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [4], [5], [15]) $p=0,184$.

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

5.1.1.4. Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe

Tabela 6. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe [5], [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****	NNT [CI 95%]
Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	600 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	4/99 (4,0%)	2/96 (2,0%)	1,93 [0,43; 8,92]	0,683	-
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	0/181 (0,0%)	2/179 (1,1%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,14]	>0,05	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (pooled odds ratio) Cochran Q = 2,649373 (df = 1) P = 0,1036					Peto OR=0,97 [0,24; 3,95]	0,971 [^]
Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie <u>fazy podtrzymującej</u> .**	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	2/83 (2%)	3/78 (4%)	0,63 [0,13; 3,06]	0,674	-
		12 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	5/158 (3,2%)	2/164 (1,2%)	2,59 [0,59; 11,48]	>0,05	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,352351 (df = 1) P = 0,2449					1,39 [0,45; 4,29]	0,566 [^]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****	NNT [CI 95%]
Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	900 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	4/95 (4,0%)	2/96 (2,0%)	2,02 [0,44; 9,29]	0,444	-
		16 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	7/178 (4,0%)	2/179 (1,1%)	3,52 [0,85; 14,78]	0,104	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,227171 (df = 1) P = 0,6336					2,77 [0,89; 8,60]	0,078 [^]
Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy <u>podtrzymującej</u> .**	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	4/74 (5,0%)	3/78 (4,0%)	1,41 [0,36; 5,47]	0,714	-
		12 tygodni	[5], [15] (Badanie 302)	7/149 (4,7%)	2/164 (1,2%)	3,85 [0,93; 16,16]	0,091	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,864971 (df = 1) P = 0,3524					2,37 [0,84; 6,69]	0,103 [^]
Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	1200 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	7/106 (7,0%)	2/96 (2,0%)	3,17 [0,77; 13,24]	0,175	-
		18 tygodni	[15] (Badanie 301)	3/153 (2,0%)	0/152 (0,0%)	Peto OR=7,44 [0,77; 72,05]	0,248	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (pooled odds ratio) Cochran Q = 0,499697 (df = 1) P = 0,4796					Peto OR=3,67 [1,16; 11,61]	0,027[^]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****	NNT [CI 95%]
Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej.**	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	6/68 (9,0%)	3/78 (4,0%)	2,29 [0,65; 8,14]	0,304	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 301)	9/119 (7,6%)	2/137 (1,5%)	5,18 [1,29; 21,01]	0,027	17 [9; 79]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,629708 (df = 1) P = 0,4275					3,45 [1,28; 9,30]	0,015[^]

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

**** wartości p podane w publikacji.

[^] wartości p dla metaanaliz obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako leku wspomagającego leczenie napadów częściowych (terapia *add-on*) u osób dorosłych z padaczką lekooporną w odniesieniu do terapii podstawowej. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawione w tabeli powyżej wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych częściowych w czasie fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej, świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jeśli stosowana jest w dawce:

- retygabina 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [15]) $p=0,027$; parametr NNT wyniósł 33 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 33 pacjentom spowoduje, że 1 z nich będzie wolny od napadów padaczkowych częściowych w czasie 16-18 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- retygabina 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [15]) $p=0,015$; parametr NNT wyniósł 18 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 18 pacjentom spowoduje, że 1 z nich będzie wolny od napadów padaczkowych częściowych w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych częściowych w czasie fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej, **świadczą o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabine a grupą otrzymującą aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie):

- retygabina w dawce 600 mg/dobę ((metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) faza podwójnie zamaskowana $p=0,971$, (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [5], [15]) faza podtrzymująca $p=0,566$),
- retygabina w dawce 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [5], [15]) faza podwójnie zamaskowana $p=0,078$, (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [5], [15]) faza podtrzymująca $p=0,103$).

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

5.1.1.5. Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych

Tabela 7. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Średnia ±SD	Grupa kontrolna Aktywne placebo Średnia ±SD	WMD [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****
Procent czasu trwania leczenia (liczba dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły (faza podwójnie zamaskowana) *	600 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	74,6±22,67 N=99	74,7±20,52 N=96	-0,10 [-6,17; 5,98]	0,326
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	70,7±25,37 N=181	67,6±27,71 N=179	3,10 [-2,39; 8,59]	0,021
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,587729 (df = 1) P = 0,4433					1,66 [-2,41; 7,73]
Procent czasu trwania leczenia (liczba dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły (faza podtrzymująca) **	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	75,8±21,00 N=83	76,8±19,70 N=78	-1,00 [-7,30; 5,30]	0,854
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	72,3±25,22 N=158	68,7±27,02 N=164	3,60 [-2,11; 9,31]	0,003
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,127565 (df = 1) P = 0,2883					1,52 [-2,70; 5,75]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Średnia ±SD	Grupa kontrolna Aktywne placebo Średnia ±SD	WMD [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****
Procent czasu trwania leczenia (liczba dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły (faza podwójnie zamaskowana) *	900 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	74,8±23,90 N=95	74,7±20,52 N=96	0,10 [-6,22; 6,42]	0,256
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	71,2±28,48 N=178	67,6±27,71 N=179	3,60 [-2,23; 9,43]	<0,001
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,636518 (df = 1) P = 0,425					1,99 [-2,29; 6,28]
Procent czasu trwania leczenia (liczba dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły (faza podtrzymująca) **	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	76,6±22,82 N=74	76,8±19,70 N=78	-0,20 [-6,97; 6,57]	0,674
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	73,4±28,42 N=149	68,7±27,02 N=164	4,70 [-1,44; 10,84]	<0,001
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,097089 (df = 1) P = 0,2949					2,49 [-2,07; 7,05]
Procent czasu trwania leczenia (liczba dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły (faza podwójnie zamaskowana) *	1200 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	74,4±23,57 N=106	74,7±20,52 N=96	-0,30 [-6,42; 5,82]	0,013
		18 tygodni	[15] (Badanie 301)	70,1±29,12 N=153	65,0±28,19 N=152	5,10 [-1,33; 11,53]	<0,001
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 1,429581 (df = 1) P = 0,2318					2,25 [-2,17; 6,67]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Średnia ±SD	Grupa kontrolna Aktywne placebo Średnia ±SD	WMD [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****
Procent czasu trwania leczenia (liczba dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły (faza podtrzymująca) **	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	74,5±24,76 N=68	76,8±19,70 N=78	-2,30 [-9,52; 4,92]	0,075
		12 tygodni	[15] (Badanie 301)	73,6±28,60 N=119	66,3±28,26 N=137	7,30 [0,32; 14,28]	<0,001
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (random effects) Cochran Q = 3,452451 (df = 1) P = 0,0632					2,57 [-6,84; 11,97]

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

**** wartości p podane w publikacji.

[^] wartości p dla metaanaliz obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako leku wspomagającego leczenie napadów częściowych (terapia *add-on*) u osób dorosłych z padaczką lekooporną w odniesieniu do terapii podstawowej. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy parametru średnia ważona różnic dla procentu czasu trwania leczenia (liczba dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły w czasie fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej, **świadczą o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabinę, a grupą otrzymującą aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie):

- retygabina w dawce 600 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]; faza podwójnie zamaskowana $p=0,424$, faza podtrzymująca $p=0,480$),
- retygabina w dawce 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]; faza podwójnie zamaskowana $p=0,362$, faza podtrzymująca $p=0,285$),
- retygabina w dawce 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [15]; faza podwójnie zamaskowana $p=0,319$, faza podtrzymująca $p=0,593$).

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

5.1.1.6. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%

Tabela 8. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego wynosiła od 75 do 100% [8], [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]***
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 75 do 100%.*	600 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	9/100 (9,0%)	8/96 (8,0%)	1,08 [0,45; 2,61]	0,869	-
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	16/181 (9,0%)	12/179 (7,0%)	1,32 [0,65; 2,67]	0,450	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,113715 (df = 1) P = 0,736				1,22 [0,70; 2,15]	0,485	-
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 75 do 100%.**	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	11/83 (13%)	8/78 (10%)	1,29 [0,56; 2,98]	0,557	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	27/158 (17%)	11/164 (7%)	2,55 [1,33; 4,92]	0,004	10 [6; 30]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,506865 (df = 1) P = 0,2196				2,00 [1,19; 3,37]	0,009	13 [8; 46]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]***
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 75 do 100%.*	900 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	10/95 (11%)	8/96 (8,0%)	1,26 [0,54; 2,99]	0,605	-
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	27/178 (15%)	12/179 (7%)	2,26 [1,20; 4,29]	0,011	12 [7; 49]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,08598 (df = 1) P = 0,2974					1,86 [1,11; 3,13]	0,019
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 75 do 100%.**	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	12/74 (16%)	8/78 (10%)	1,58 [0,70; 3,58]	0,279	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	30/149 (20%)	11/164 (7%)	3,00 [1,59; 5,74]	0,0004	8 [5; 17]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,405427 (df = 1) P = 0,2358					2,40 [1,44; 3,99]	0,001
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 75 do 100%.*	1200 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	14/106 (13%)	8/96 (8%)	1,58 [0,71; 3,55]	0,268	-
		18 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	27/153 (18%)	6/152 (4%)	4,47 [1,97; 10,33]	0,0001	8 [5; 15]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (random effects) Cochran Q = 2,977441 (df = 1) P = 0,0844					2,64 [0,95; 7,37]	0,063

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]***
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 75 do 100%.**	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	15/68 (22%)	8/78 (10%)	2,15 [1,00; 4,70]	0,052	-
		12 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	38/119 (32%)	13/137 (10%)	3,37 [1,91; 6,00]	<0,0001	5 [4; 8]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,797361 (df = 1) P = 0,3719					2,90 [1,82; 4,62]	<0,0001

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 75% do 100%, świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jeśli stosowana jest w dawce:

- retygabina 600 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,009$; parametr NNT wyniósł 13 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstotliwości napadów padaczkowych od 75% do 100% w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- retygabina 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,019$; parametr NNT wyniósł 16 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 16 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstotliwości napadów padaczkowych od 75% do 100% w czasie 16 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- retygabina 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,001$; parametr NNT wyniósł 10 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 10 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstotliwości napadów padaczkowych od 75% do 100% w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- retygabina 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [8], [15]) $p<0,0001$; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstotliwości napadów padaczkowych od 75% do 100% w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego.

Wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 75% do 100%, **świadczą o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabine** w dawce: 600 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15], $p=0,485$) oraz 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [8], [15], $p=0,063$) **względem aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

5.1.1.7. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75%

Tabela 9. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego wynosiła od 50 do 75% [8], [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]***
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 50 do 75%.*	600 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	14/100 (14%)	7/96 (7%)	1,92 [0,84; 4,47]	0,13	-
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	41/181 (23%)	19/179 (11%)	2,13 [1,30; 3,53]	0,002	9 [6; 23]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,04302 (df = 1) P = 0,8357				2,08 [1,34; 3,21]	0,001	10 [7; 24]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 50 do 75%.**	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	12/83 (14%)	12/78 (15%)	0,94 [0,46; 1,94]	0,87	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	34/158 (22%)	20/164 (12%)	1,76 [1,07; 2,92]	0,03	11 [6; 86]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,901378 (df = 1) P = 0,1679				1,45 [0,96; 2,19]	0,08	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]***
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 50 do 75%.*	900 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	20/95 (21%)	7/96 (7%)	2,89 [1,32; 6,42]	0,007	8 [5; 25]
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	43/178 (24%)	19/179 (11%)	2,28 [1,40; 3,74]	0,0007	8 [5; 18]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,239732 (df = 1) P = 0,6244				2,44 [1,60; 3,73]	<0,0001	8 [6; 14]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 50 do 75%.**	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	18/74 (24%)	12/78 (15%)	1,58 [0,83; 3,04]	0,17	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	40/149 (27%)	20/164 (12%)	2,20 [1,36; 3,59]	0,001	7 [5; 17]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,627311 (df = 1) P = 0,4283				1,97 [1,33; 2,91]	0,0007	8 [5; 18]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 50 do 75%.*	1200 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	21/106 (20%)	7/96 (7%)	2,72 [1,25; 6,03]	0,01	8 [5; 32]
		18 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	41/153 (27%)	21/152 (14%)	1,94 [1,22; 3,12]	0,005	8 [5; 25]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,498248 (df = 1) P = 0,4803				2,14 [1,42; 3,23]	0,0003	8 [6; 17]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]***
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 50 do 75%. **	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	13/68 (19%)	12/78 (15%)	1,24 [0,62; 2,50]	0,55	-
		12 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	28/119 (24%)	18/137 (13%)	1,79 [1,05; 3,06]	0,03	10 [5; 106]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,641223 (df = 1) P = 0,4233					1,57 [1,02; 2,41]	0,04

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 50% do 75%, świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jeśli stosowana jest w dawce:

- 600 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,001$; parametr NNT wyniósł 10 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 10 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstotliwości napadów padaczkowych od 50% do 75% w czasie 16 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p<0,0001$; parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 8 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstotliwości napadów padaczkowych od 50% do 75% w czasie 16 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,0007$; parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 8 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstotliwości napadów padaczkowych od 50% do 75% w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [8], [15]) $p=0,0003$; parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 8 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstotliwości napadów padaczkowych od 50% do 75% w czasie 16-18 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [8], [15]) $p=0,04$; parametr NNT wyniósł 13 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstotliwości napadów padaczkowych od 50% do 75% w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego.

Wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 50% do 75%, **świadczą o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabinę** w dawce 600 mg/dobę **względem grupy otrzymującej aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla fazy leczenia podtrzymującego (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15], $p=0,08$).

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

5.1.1.8. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50%

Tabela 10. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego wynosiła od 25 do 50% [8], [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]***
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 25 do 50%.*	600 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	25/100 (25%)	18/96 (19%)	1,33 [0,79; 2,28]	0,29	-
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	38/181 (21%)	39/179 (22%)	0,96 [0,65; 1,43]	0,86	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,909434 (df = 1) P = 0,3403				1,08 [0,79; 1,49]	0,63	-
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 25 do 50%.**	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	26/83 (31%)	17/78 (22%)	1,44 [0,86; 2,44]	0,17	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	30/158 (19%)	32/164 (20%)	0,97 [0,62; 1,52]	0,91	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,222102 (df = 1) P = 0,2689				1,14 [0,81; 1,60]	0,45	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]***
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 25 do 50%.*	900 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	22/95 (23%)	18/96 (19%)	1,24 [0,71; 2,14]	0,46	-
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	41/178 (23%)	39/179 (22%)	1,06 [0,72; 1,55]	0,79	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,203485 (df = 1) P = 0,6519				1,11 [0,81; 1,53]	0,51	-
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 25 do 50%.**	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	15/74 (20%)	17/78 (22%)	0,93 [0,50; 1,71]	0,82	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	36/149 (24%)	32/164 (20%)	1,24 [0,81; 1,88]	0,32	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,563547 (df = 1) P = 0,4528				1,13 [0,80; 1,60]	0,49	-
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 25 do 50%.*	1200 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	29/106 (27%)	18/96 (19%)	1,46 [0,88; 2,45]	0,15	-
		18 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	20/153 (13%)	37/152 (24%)	0,54 [0,33; 0,87]	0,01	9 [5; 40]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (random effects) Cochran Q = 7,462209 (df = 1) P = 0,0063				0,88 [0,33; 2,35]	0,80	-

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]***
<u>Odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 25 do 50%.**</u>	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	17/68 (25%)	17/78 (22%)	1,15 [0,64; 2,05]	0,65	-
		12 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	16/119 (13%)	31/137 (23%)	0,59 [0,34; 1,02]	0,06	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 2,568974 (df = 1) P = 0,109					0,79 [0,53; 1,18]	0,25

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 25% do 50%, **świadczą o braku istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) **między stosowaniem w grupie badanej retygabiny w dawkach: 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę, a podawaniem w grupie kontrolnej aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zarówno dla fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, jak i podtrzymującego.

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

5.1.1.9. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25%

Tabela 11. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego wynosiła od 0 do 25% [8], [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNH [CI 95%]***
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 0 do 25%.*	600 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	23/100 (23%)	34/96 (35%)	0,65 [0,41; 1,01]	0,06	-
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	38/181 (21%)	43/179 (24%)	0,87 [0,60; 1,28]	0,49	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,970568 (df = 1) P = 0,3245					0,77 [0,58; 1,04]	0,09
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 0 do 25%.**	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	10/83 (12%)	19/78 (24%)	0,49 [0,25; 0,98]	0,04	9 [5; 247]
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	30/158 (19%)	51/164 (31%)	0,61 [0,41; 0,90]	0,01	9 [5; 38]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,264212 (df = 1) P = 0,6072					0,58 [0,41; 0,82]	0,002

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNH [CI 95%]***
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 0 do 25%.*	900 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	15/95 (16%)	34/96 (35%)	0,45 [0,26; 0,75]	0,002	6 [4; 14]
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	24/178 (14%)	43/179 (24%)	0,56 [0,36; 0,88]	0,01	10 [6; 41]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,411625 (df = 1) P = 0,5211				0,51 [0,36; 0,72]	0,0001	8 [5; 15]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 0 do 25%.**	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	11/74 (15%)	19/78 (24%)	0,61 [0,31; 1,17]	0,14	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	13/149 (9%)	51/164 (31%)	0,28 [0,16; 0,49]	<0,0001	5 [4; 8]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (random effects) Cochran Q = 3,042957 (df = 1) P = 0,0811				0,41 [0,19; 0,87]	0,02	6 [4; 10]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów	1200 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	17/106 (16%)	34/96 (35%)	0,45 [0,27; 0,75]	0,002	6 [4; 14]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]***	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNH [CI 95%]***
padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> wynosiła od 0 do 25%.*		18 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	26/153 (17%)	33/152 (22%)	0,78 [0,49; 1,24]	0,30	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 2,414731 (df = 1) P = 0,1202				0,61 [0,44; 0,86]	0,005	10 [6; 31]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 0 do 25%.**	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	11/68 (16%)	19/78 (24%)	0,66 [0,34; 1,27]	0,22	-
		12 tygodni	[8], [15] (Badanie 301)	17/119 (14%)	34/137 (25%)	0,58 [0,34; 0,96]	0,04	10 [5; 138]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,108414 (df = 1) P = 0,742				0,61 [0,40; 0,92]	0,02	11 [6; 55]

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 0% do 25%, świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie mniej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jeśli stosowana jest w dawce:

- 600 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,002$; parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 9 pacjentom spowoduje u 1 z nich brak redukcji częstotliwości napadów padaczkowych od 0% do 25% w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,0001$; parametr NNH 8, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 8 pacjentom spowoduje u 1 z nich brak redukcji częstotliwości napadów padaczkowych od 0% do 25% w czasie 16 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich brak redukcji częstotliwości napadów padaczkowych od 0% do 25% w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [8], [15]) $p=0,005$; parametr NNH wyniósł 10, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 10 pacjentom spowoduje u 1 z nich brak redukcji częstotliwości napadów padaczkowych od 0% do 25% w czasie 16-18 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [8], [15]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 11 pacjentom spowoduje u 1 z nich brak redukcji częstotliwości napadów padaczkowych od 0% do 25% w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego.

Wyniki metaanalizy parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 0% do 25%, **świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między stosowaniem w grupie badanej retygabiny w dawce 600 mg/dobę a podaniem w grupie kontrolnej aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla fazy leczenia podtrzymującego (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15], $p=0,09$).

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

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

Tabela 12. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub podtrzymującego [15].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR [CI 95%] ^{***}	Wartość p pomiędzy grupami ^{***}	NNT [CI 95%] ^{***}
Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	600 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	29/100 (29%)	29/96 (30%)	0,96 [0,62; 1,48]	0,85	-
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	48/181 (27%)	66/179 (37%)	0,72 [0,53; 0,98]	0,04	10 [6; 137]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,135532 (df = 1) P = 0,2866					0,79 [0,62; 1,02]	0,07
Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> .*	600 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	24/83 (29%)	22/78 (28%)	1,03 [0,63; 1,67]	0,92	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	37/158 (23%)	50/164 (31%)	0,77 [0,53; 1,10]	0,15	-
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,860934 (df = 1) P = 0,3535					0,85 [0,63; 1,14]	0,27

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR [CI 95%] ^{***}	Wartość p pomiędzy grupami ^{***}	NNT [CI 95%] ^{****}
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	900 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	28/95 (29%)	29/96 (30%)	0,98 [0,63; 1,50]	0,91	-
		16 tygodni	[15] (Badanie 302)	43/178 (24%)	66/179 (37%)	0,66 [0,47; 0,90]	0,009	8 [5; 32]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 2,074654 (df = 1) P = 0,1498				0,75 [0,58; 0,97]	0,03	12 [7; 120]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> .*	900 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	18/74 (24%)	22/78 (28%)	0,86 [0,51; 1,46]	0,59	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 302)	30/149 (20%)	50/164 (31%)	0,66 [0,44; 0,97]	0,04	10 [6; 149]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,618651 (df = 1) P = 0,4315				0,72 [0,53; 0,99]	0,045	13 [7; 385]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .*	1200 mg	16 tygodni	[15] (Badanie 205)	25/106 (24%)	29/96 (30%)	0,78 [0,49; 1,23]	0,29	-
		18 tygodni	[15] (Badanie 301)	39/153 (26%)	55/152 (36%)	0,70 [0,50; 0,99]	0,04	10 [5; 319]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,123906 (df = 1) P = 0,7248				0,73 [0,56; 0,96]	0,03	11 [6; 81]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR [CI 95%] ^{***}	Wartość p pomiędzy grupami ^{***}	NNT [CI 95%] ^{***}
Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> .*	1200 mg	8 tygodni	[15] (Badanie 205)	12/68 (18%)	22/78 (28%)	0,63 [0,34; 1,15]	0,13	-
		12 tygodni	[15] (Badanie 301)	20/119 (17%)	41/137 (30%)	0,56 [0,35; 0,89]	0,01	8 [5; 38]
		Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,072995 (df = 1) P = 0,787					0,58 [0,40; 0,85]	0,005

* ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

** ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden napad drgawkowy w fazie podtrzymującej.

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy parametru ryzyko względne braku zmian lub wzrostu częstości występowania napadów padaczkowych, świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jeśli stosowana jest w dawce:

- 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,03$; parametr NNT wyniósł 12, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje u 1 z nich uniknięcie braku zmian lub wzrostu częstości występowania napadów padaczkowych w czasie 16 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 900 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15]) $p=0,045$; parametr NNT wyniósł 13, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich uniknięcie braku zmian lub wzrostu częstości występowania napadów padaczkowych w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego; należy jednak zauważyć, że uzyskany wynik był na granicy istotności statystycznej,
- 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [15]) $p=0,03$; parametr NNT wyniósł 11, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 11 pacjentom spowoduje u 1 z nich uniknięcie braku zmian lub wzrostu częstości występowania napadów padaczkowych w czasie 16-18 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 1200 mg/dobę (metaanaliza badań: 205 [15] i 301 [15]) $p=0,005$; parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 9 pacjentom spowoduje u 1 z nich uniknięcie braku zmian lub wzrostu częstości występowania napadów padaczkowych w czasie 8-12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego.

Wyniki metaanalizy parametru ryzyko względne braku zmian lub wzrostu częstości występowania napadów padaczkowych, **świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między stosowaniem w grupie badanej retygabiny w dawce 600 mg/dobę a w grupie kontrolnej aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla fazy leczenia podtrzymującego (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15], $p=0,27$) oraz podwójnie zamaskowanego (metaanaliza badań: 205 [15] i 302 [15], $p=0,07$).

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

Analizę profilu bezpieczeństwa stosowania retygabiny względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak leczenia wspomagającego obecną terapię) przeprowadzono w oparciu o trzy odnalezione, randomizowane badania kliniczne, które dotyczyły porównania stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w różnych dawkach:

- badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17]: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę,
- badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę,
- badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]: retygabina 1200 mg/dobę.

Oprócz przedstawienia wyników osobno dla każdego z badań, zdecydowano się przeprowadzić metaanalizę badań porównujących retygabinę z aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zależności od stosowanej dawki leku (charakterystyka zmetaanalizowanej populacji: Aneks, rozdział 15.3.1). W każdym z badań wyniki analizowano dla populacji ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, a wyniki podano dla całego okresu podwójnie zamaskowanego.

W tabelach poniżej przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane w badaniach klinicznych podczas podawania retygabiny lub aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo). W przypadku rzadkich działań niepożądanych (u pojedynczych osób) prawdopodobieństwo wykrycia istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną retygabiną i grupą otrzymującą aktywne placebo jest niemożliwe, z tego względu nie oceniano ryzyka względnego ich wystąpienia. Szczegółowe dane dotyczące występowania takich rzadkich działań niepożądanych znajdują się w publikacjach źródłowych: badanie 205 [17], badanie 302 [18], [20] i badanie 301 [19], [21].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

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

Tabela 13. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 600 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [3], [5].

Analizowany parametr	Badanie	Czas trwania	Grupa badana Retygabina 600 mg/dobę n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Jakiegokolwiek działania niepożądane*	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	132/181 (72,9%)	118/179 (65,9%)	1,11 [0,96; 1,27]	0,150	-
Poważne działania niepożądane	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	8/100 (8,0%)	8/96 (8,3%)	0,96 [0,39; 2,38]	0,932	-
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	14/181 (8,0%)	7/179 (4,0%)	1,98 [0,84; 4,67]	0,122	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,209781 (df = 1) P = 0,2714				1,43 [0,76; 2,70]	0,268	-
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	17/100(17,0%)	12/96 (12,5%)	1,36 [0,70; 2,67]	0,376	-
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	31/181 (17,0%)	14/179 (8,0%)	2,19 [1,22; 3,96]	0,008	11 [7; 40]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,061355 (df = 1) P = 0,3029				1,80 [1,15; 2,82]	0,0097	14 [8; 50]
Zgon	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	0/100 (0,0%)	0/96 (0,0%)	-	-	-

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr	Badanie	Czas trwania	Grupa badana Retygabina 600 mg/dobę n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	1/181 (0,6%)	1/179 (0,6%)	0,99 [0,10; 9,43]	0,994	-
Zawroty głowy	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	8/100 (8,0%)	4/96 (4,2%)	1,92 [0,64; 5,85]	0,264	-
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	31/181 (17,1%)	12/179 (6,7%)	2,55 [1,38; 4,79]	0,002	10 [6; 26]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,177737 (df = 1) P = 0,6733				2,39 [1,37; 4,17]	0,0021	13 [8; 32]
	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	17/100 (17,0%)	6/96 (6,3%)	2,72 [1,16; 6,48]	0,020	10 [5; 55]
Senność	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	26/181 (14,4%)	18/179 (10,1%)	1,43 [0,82; 2,50]	0,213	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 1,447297 (df = 1) P = 0,229				1,75 [1,09; 2,81]	0,0195	16 [9; 85]
	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	11/100 (11,0%)	10/96 (10,4%)	1,06 [0,48; 2,33]	0,895	-
Ból głowy	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	20/181 (11,0%)	26/179 (14,5%)	0,76 [0,44; 1,30]	0,324	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,434007 (df = 1) P = 0,51				0,84 [0,54; 1,32]	0,4597	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr	Badanie	Czas trwania	Grupa badana Retygabina 600 mg/dobę n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zmęczenie	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	31/181 (17,1%)	5/179 (2,8%)	6,13 [2,54; 15,04]	<0,0001	7 [5; 12]
Stan splątania	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	5/100 (5,0%)	5/96 (5,2%)	0,96 [0,31; 3,02]	0,947	-
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	3/181 (1,7%)	0/179 (0,0%)	Peto OR=7,39 [0,76; 71,50]	0,084	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (Pooled odds ratio) Cochran Q = 2,370774 (df = 1) P = 0,1236				Peto OR=1,56 [0,51; 4,72]	0,4321	-
Drżenie	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	3/100 (3,0%)	2/96 (2,1%)	1,44 [0,29; 7,10]	0,685	-
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	3/181 (1,7%)	4/179 (2,2%)	0,74 [0,19; 2,92]	0,692	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,317769 (df = 1) P = 0,573				0,98 [0,32; 3,00]	0,9672	-
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	6/100 (6,0%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,48 [1,48; 37,83]	0,015	17 [9; 50]
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	15/181 (8,3%)	5/179 (2,8%)	2,97 [1,15; 7,73]	0,023	19 [10; 122]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (Pooled odds ratio) Cochran Q = 1,044857 (df = 1) P = 0,3067				Peto OR=3,57 [1,62; 7,84]	0,0015	18 [11; 44]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Analizowany parametr	Badanie	Czas trwania	Grupa badana Retygabina 600 mg/dobę n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Nudności	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	11/181 (6,1%)	7/179 (3,9%)	1,55 [0,64; 3,81]	0,346	-
Osłabienie	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	14/100 (14,0%)	9/96 (9,4%)	1,49 [0,69, 3,24]	0,316	-
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	9/181 (5,0%)	4/179 (2,2%)	2,23 [0,74; 6,72]	0,165	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,31206 (df = 1) P = 0,5764				1,72 [0,90; 3,29]	0,1039	-
Amnezja	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	0/100 (0,0%)	1/96 (1,0%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,55]	0,307	-
Osłabienie pamięci	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	7/181 (3,9%)	3/179 (1,7%)	2,31 [0,66; 8,10]	0,207	-
Podwójne widzenie	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	12/181 (6,6%)	2/179 (1,1%)	5,93 [1,52; 23,49]	0,007	19 [10; 57]
Zaburzenia myślenia	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	8/100 (8,0%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,64 [1,86; 31,34]	0,005	13 [7; 26]
Zaburzenia uwagi	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	13/181 (7,2%)	4/179 (2,2%)	3,21 [1,13; 9,24]	0,027	21 [11; 161]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr	Badanie	Czas trwania	Grupa badana Retygabina 600 mg/dobę n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Niewyraźne widzenie	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	1/181 (0,6%)	3/179 (1,7%)	0,33 [0,05; 2,28]	0,310	-
Zaburzenia koordynacji	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	11/181 (6,1%)	3/179 (1,7%)	3,63 [1,11; 11,94]	0,031	23 [11; 218]
Zaburzenia chodu	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	6/181 (3,3%)	1/179 (0,6%)	5,93 [0,95; 37,35]	0,059	-
Zaburzenia mowy	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	5/100 (5,0%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,40 [1,26; 43,50]	0,027	20 [9; 97]
Zaburzenia wymowy	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	9/181 (5,0%)	0/179 (0,0%)	Peto OR=7,65 [2,04; 28,67]	0,003	21 [11; 38]

* występujące u co najmniej 5% pacjentów.

** obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy ryzyka względnego częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak:**

- **rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p=0,0097$; parametr NNH wyniósł 14, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 14 pacjentom spowoduje u 1 z nich rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 16 tygodni terapii,
- **zawroty głowy** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p=0,0021$; parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim są zawroty głowy w okresie 16 tygodni terapii,
- **senność** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p=0,0195$; parametr NNH wyniósł 16, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 16 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest senność w okresie 16 tygodni terapii,
- **zmęczenie** (badanie 302 [5]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest zmęczenie w okresie 16 tygodni terapii,
- **zawroty głowy pochodzenia błędnikowego** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p=0,0015$; parametr NNH wyniósł 18, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 18 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy pochodzenia błędnikowego w okresie 16 tygodni terapii,
- **podwójne widzenie** (badanie 302 [5]) $p=0,007$; parametr NNH wyniósł 19, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 19 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest podwójne widzenie w okresie 16 tygodni terapii,
- **zaburzenia myślenia** (badanie 205 [3]) $p=0,005$; parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia myślenia w okresie 16 tygodni terapii,
- **zaburzenia uwagi** (badanie 302 [5]) $p=0,027$; parametr NNH wyniósł 21, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 21 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia uwagi w okresie 16 tygodni terapii,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- **zaburzenia koordynacji** (badanie 302 [5]) $p=0,031$; parametr NNH wyniósł 23, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 23 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia koordynacji w okresie 16 tygodni terapii,
- **zaburzenia mowy** (badanie 205 [3]) $p=0,027$; parametr NNH wyniósł 20, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 20 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia mowy w okresie 16 tygodni terapii,
- **zaburzenia wymowy** (badanie 302 [5]) $p=0,003$; parametr NNH wyniósł 21, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 21 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia wymowy w okresie 16 tygodni terapii.

Stosowanie w grupie badanej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w miejsce aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w grupie kontrolnej nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) **na ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: jakiegokolwiek działanie niepożądane, poważne działania niepożądane (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]), zgon, drżenie (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]), ból głowy (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]), stan splątania (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]), osłabienie, nudności (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]), amnezja, osłabienie pamięci, niewyraźne widzenie, zaburzenia chodu.

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

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

Tabela 14. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 900 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [3], [5].

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Zawroty głowy	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	17/95 (17,9%)	4/96 (4,2%)	4,29 [1,59; 11,87]	0,003	8 [5; 20]
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	47/178 (26,4%)	12/179 (6,7%)	3,94 [2,20; 7,15]	<0,0001	6 [4; 9]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,019662 (df = 1) P = 0,8885				4,03 [2,39; 6,78]	<0,0001	6 [5; 9]
Senność	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	20/95 (21,1%)	6/96 (6,3%)	3,37 [1,47; 7,88]	0,003	7 [5; 19]
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	47/178 (26,4%)	18/179 (10,1%)	2,63 [1,61; 4,34]	<0,0001	7 [5; 12]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,238009 (df = 1) P = 0,6256				2,81 [1,82; 4,34]	<0,0001	7 [5; 11]
Ból głowy	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	15/95 (15,8%)	10/96 (10,4%)	1,52 [0,73; 3,16]	0,272	-
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	31/178 (17,4%)	26/179 (14,5%)	1,20 [0,75; 1,93]	0,457	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,267979 (df = 1) P = 0,6047				1,29 [0,86; 1,92]	0,2194	-
Zmęczenie	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	27/178 (15,2%)	5/179 (2,8%)	5,43 [2,23; 13,43]	<0,0001	9 [6; 15]
Stan splątania	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	8/95 (8,4%)	5/96 (5,2%)	1,62 [0,58; 4,56]	0,379	-
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	9/178 (5,1%)	0/179 (0,0%)	Peto OR=7,78 [2,08; 29,17]	0,002	20 [11; 38]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (pooled odds ratio) Cochran Q = 3,05951 (df = 1) P = 0,0803				Peto OR=3,17 [1,35; 7,46]	0,0083	23 [13; 83]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Drżenie	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	10/95 (10,5%)	2/96 (2,1%)	5,05 [1,29; 20,20]	0,017	12 [7; 56]
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	16/178 (9,0%)	4/179 (2,2%)	4,02 [1,45; 11,31]	0,006	15 [9; 47]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,059127 (df = 1) P = 0,8079				4,37 [1,83; 10,44]	0,0009	14 [9; 28]
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	7/95 (7,4%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,97 [1,77; 35,93]	0,007	14 [7; 30]
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	13/178 (7,3%)	5/179 (2,8%)	2,61 [0,99; 6,93]	0,052	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (pooled odds ratio) Cochran Q = 1,569209 (df = 1) P = 0,2103				Peto OR=3,53 [1,58; 7,87]	0,002	19 [11; 47]
Nudności	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	12/178 (6,7%)	7/179 (3,9%)	1,72 [0,72; 4,17]	0,234	-
Osłabienie	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	18/95 (18,9%)	9/96 (9,4%)	2,02 [0,98; 4,23]	0,058	-
	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	12/178 (6,7%)	4/179 (2,2%)	3,02 [1,05; 8,75]	0,040	23 [11; 430]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 302) (fixed effects) Cochran Q = 0,345756 (df = 1) P = 0,5565				2,33 [1,25; 4,33]	0,008	16 [10; 55]
Amnezja	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	5/95 (5,3%)	1/96 (1,0%)	5,05 [0,80; 32,33]	0,095	-
Osłabienie pamięci	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	11/178 (6,2%)	3/179 (1,7%)	3,69 [1,13; 12,14]	0,029	23 [11; 186]
Podwójne widzenie	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	10/178 (5,6%)	2/179 (1,1%)	5,03 [1,26; 20,24]	0,019	23 [12; 112]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Zaburzenia myślenia	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	10/95 (10,5%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=8,25 [2,32; 29,39]	0,001	10 [6; 18]
Zaburzenia uwagi	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	10/178 (5,6%)	4/179 (2,2%)	2,51 [0,85; 7,47]	0,100	-
Niewyraźne widzenie	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	9/178 (5,1%)	3/179 (1,7%)	3,02 [0,90; 10,19]	0,077	-
Zaburzenia koordynacji	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	9/178 (5,1%)	3/179 (1,7%)	3,02 [0,90; 10,19]	0,077	-
Zaburzenia chodu	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	9/178 (5,1%)	1/179 (0,6%)	9,05 [1,51; 55,00]	0,010	23 [12; 75]
Zaburzenia mowy	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	12/95 (12,6%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=8,45 [2,63; 27,11]	0,0003	8 [5; 14]
Zaburzenia wymowy	[5] (Badanie 302)	16 tygodni	3/178 (1,7%)	0/179 (0,0%)	Peto OR=7,52 [0,78; 72,71]	0,082	-

* występujące u co najmniej 5% pacjentów.

** obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ zgon niezwiązany z leczeniem (nastąpił zanim pacjent przyjął pierwszą dawkę leku).

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

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy ryzyka względnego częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych** jak:

- **jakiegokolwiek działania niepożądane** (Badanie 302 [5]) $p=0,005$; parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 8 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego w okresie 16 tygodni terapii,
- **rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 16 tygodni terapii,
- **zawroty głowy** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim są zawroty głowy w okresie 16 tygodni terapii,
- **senność** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest senność w okresie 16 tygodni terapii,
- **zmęczenie** (Badanie 302 [5]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 9 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest zmęczenie w okresie 16 tygodni terapii,
- **stan splątania** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p=0,0083$; parametr NNH wyniósł 23 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 23 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest stan splątania w okresie 16 tygodni terapii,
- **drżenie** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p=0,0009$; parametr NNH wyniósł 14 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 14 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest drżenie w okresie 16 tygodni terapii,
- **zawroty głowy pochodzenia błędnikowego** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p=0,002$; parametr NNH wyniósł 19 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 19 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim są zawroty głowy pochodzenia błędnikowego w okresie 16 tygodni terapii,
- **osłabienie** (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) $p=0,008$; parametr NNH wyniósł 16 co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 16 pacjentom

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest osłabienie w okresie 16 tygodni terapii,

- **osłabienie pamięci** (Badanie 302 [5]) $p=0,029$; parametr NNH wyniósł 23, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 23 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest osłabienie pamięci w okresie 16 tygodni terapii,
- **podwójne widzenie** (Badanie 302 [5]) $p=0,019$; parametr NNH wyniósł 23, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 23 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest podwójne widzenie w okresie 16 tygodni terapii,
- **zaburzenia myślenia** (badanie 205 [3]) $p=0,001$; parametr NNH wyniósł 10, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 10 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, o jakim są zaburzenia myślenia w okresie 16 tygodni terapii,
- **zaburzenia chodu** (Badanie 302 [5]) $p=0,010$; parametr NNH wyniósł 23, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 23 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim są zaburzenia chodu w okresie 16 tygodni terapii,
- **zaburzenia mowy** (badanie 205 [3]) $p=0,0003$; parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 8 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim są zaburzenia mowy w okresie 16 tygodni terapii.

Stosowanie w grupie badanej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w miejsce aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w grupie kontrolnej nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) **na ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: poważne działania niepożądane (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]), zgon, ból głowy (metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]), nudności, amnezja, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, zaburzenia koordynacji, zaburzenia wymowy.

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

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

Tabela 15. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [3], [8].

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Zgon	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	0/106 (0,0%)	0/96 (0,0%)	-	-	-
	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	1 [^] /153 (0,7%)	1 [^] /152 (0,6%)	0,99 [0,10; 9,47]	0,996	-
Zawroty głowy	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	19/106 (17,9%)	4/96 (4,2%)	4,30 [1,61; 11,79]	0,002	8 [5; 19]
	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	62/153 (40,5%)	21/152 (13,8%)	2,93 [1,91; 4,57]	<0,0001	4 [3; 6]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,446309 (df = 1) P = 0,5041				3,16 [2,10; 4,75]	<0,0001	5 [4; 7]
Senność	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	24/106 (22,6%)	6/96 (6,3%)	3,62 [1,61; 8,36]	0,001	7 [4; 15]
	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	48/153 (31,4%)	27/152 (17,8%)	1,77 [1,17; 2,68]	0,006	8 [5; 26]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 2,263905 (df = 1) P = 0,1324				2,12 [1,46; 3,07]	<0,0001	7 [5; 14]
Ból głowy	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	18/106 (17%)	10/96 (10,4%)	1,63 [0,81; 3,33]	0,179	-
	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	19/153 (12,4%)	28/152 (18,4%)	0,67 [0,40; 1,14]	0,147	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (random effects) Cochran Q = 3,699123 (df = 1) P = 0,0544				1,01 [0,43; 2,40]	0,977	-

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Zmęczenie	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	24/153 (15,7%)	12/152 (7,9%)	1,99 [1,05; 3,80]	0,035	13 [7; 180]
Infekcje układu moczowego	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	18/153 (11,8%)	13/152 (8,6%)	1,38 [0,71; 2,68]	0,354	-
Ataksja	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	18/153 (11,8%)	6/152 (3,9%)	2,98 [1,26; 7,14]	0,011	13 [7; 53]
Grypa	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	12/153 (7,8%)	8/152 (5,3%)	1,49 [0,64; 3,46]	0,364	-
Zaparcie	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	9/153 (5,9%)	3/152 (2,0%)	2,98 [0,89; 10,05]	0,080	-
Zaburzenia równowagi	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	9/153 (5,9%)	1/152 (0,7%)	8,94 [1,49; 54,29]	0,011	20 [10; 66]
Trudności z rozpoczęciem oddawania moczu	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	9/153 (5,9%)	1/152 (0,7%)	8,94 [1,49; 54,29]	0,011	20 [10; 66]
Wymioty	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	8/153 (5,2%)	8/152 (5,3%)	0,99 [0,40; 2,50]	0,989	-
Niepokój	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	8/153 (5,2%)	4/152 (2,6%)	1,99 [0,65; 6,10]	0,244	-
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	8/153 (5,2%)	2/152 (1,3%)	3,97 [0,97; 16,38]	0,055	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Dezorientacja	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	8/153 (5,2%)	1/152 (0,7%)	7,95 [1,32; 48,69]	0,019	22 [11; 102]
Stan splątania	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	24/106 (22,6%)	5/96 (5,2%)	4,35 [1,81; 10,72]	0,0004	6 [4; 13]
	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	22/153 (14,4%)	3/152 (2,0%)	7,29 [2,39; 22,56]	<0,0001	9 [6; 15]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,458449 (df = 1) P = 0,4983				5,42 [2,62; 11,20]	<0,0001	7 [6; 11]
Drżenie	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	12/106 (11,3%)	2/96 (2,1%)	5,43 [1,41; 21,39]	0,010	11 [6; 39]
	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	17/153 (11,1%)	6/152 (3,9%)	2,81 [1,18; 6,78]	0,018	14 [8; 76]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (fixed effects) Cochran Q = 0,565838 (df = 1) P = 0,4519				3,49 [1,62; 7,51]	0,0014	13 [8; 28]
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	15/106 (14,2%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,75 [2,71; 22,17]	0,0001	8 [5; 12]
	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	9/153 (5,9%)	4/152 (2,6%)	2,24 [0,75; 6,74]	0,161	-
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (Pooled odds ratio) Cochran Q = 2,589016 (df = 1) P = 0,1076				Peto OR=4,29 [2,00; 9,19]	0,0002	14 [9; 26]

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Nudności	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	16/153 (10,5%)	10/152 (6,6%)	1,59 [0,76; 3,34]	0,226	-
Oslabienie	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	14/106 (13,2%)	9/96 (9,4%)	1,41 [0,65; 3,06]	0,393	-
Amnezja	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	12/106 (11,3%)	1/96 (1,0%)	10,87 [1,88; 64,64]	0,003	10 [6; 24]
Oslabienie pamieci	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	12/153 (7,8%)	7/152 (4,6%)	1,70 [0,71; 4,10]	0,243	-
Podwojne widzenie	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	10/153 (6,5%)	4/152 (2,6%)	2,48 [0,84; 7,37]	0,104	-
Zaburzenia myslenia	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	9/106 (8,5%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,28 [1,91; 27,65]	0,004	12 [7; 23]
Zaburzenia uwagi	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	8/153 (5,2%)	1/152 (0,7%)	7,95 [1,32; 48,69]	0,02	22 [11; 102]
Niewyraźne widzenie	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	18/153 (11,8%)	4/152 (2,6%)	4,47 [1,63; 12,41]	0,002	11 [7; 28]
Zaburzenia chodu	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	10/153 (6,5%)	3/152 (2,0%)	3,31 [1,01; 11,01]	0,049	22 [11; 4200]
Zaburzenia mowy	[3] (Badanie 205)	16 tygodni	17/106 (16,0%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,93 [2,94; 21,38]	<0,0001	7 [5; 10]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	13/153 (8,5%)	0/152 (0,0%)	Peto OR=7,97 [2,63; 24,16]	0,0002	12 [8; 20]
	Metaanaliza (Badanie 205), (Badanie 301) (Pooled odds ratio) Cochran Q = 0,000042 (df = 1) P = 0,9948				Peto OR=7,95 [3,79; 16,65]	<0,0001	9 [7; 13]
Zaburzenia wymowy	[8] (Badanie 301)	18 tygodni	19/153 (12,4%)	3/152 (2,0%)	6,29 [2,05; 19,67]	0,0004	10 [6; 20]

* występujące u co najmniej 5% pacjentów.

** obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ zgon otyłego pacjenta z chorobą nadciśnieniową naczyń krwionośnych i umiarkowaną hiperglikemią na czczo, z powodu wystąpienia ketoacydozy cukrzycowej, został uznany jako prawdopodobnie związany z leczeniem.

^^ zgon z powodu zapaści płuc z niewydolnością oddechową, uznany za niezwiązany z leczeniem.

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

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy ryzyka względnego częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak:**

- **poważne działania niepożądane** (tylko w badaniu 301 [8], niepotwierdzone w metaanalizie) $p=0,028$; parametr NNH wyniósł 14, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 14 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie poważnego działania niepożądanego w okresie 18 tygodni terapii,
- **rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** (metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **zawroty głowy** (metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **senność** (metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **zmęczenie** (badanie 301 [8]) $p=0,035$; parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest zmęczenie w okresie 18 tygodni terapii,
- **ataksja** (badanie 301 [8]) $p=0,011$; parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest ataksja w okresie 18 tygodni terapii,
- **zaburzenia równowagi** (badanie 301 [8]) $p=0,011$; parametr NNH wyniósł 20, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 20 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia równowagi w okresie 18 tygodni terapii,
- **trudności z rozpoczęciem oddawania moczu** (badanie 301 [8]) $p=0,011$; parametr NNH wyniósł 20, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 20 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są trudności z rozpoczęciem oddawania moczu w okresie 18 tygodni terapii,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- **dezorientacja** (badanie 301 [8]) $p=0,019$; parametr NNH wyniósł 22, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 22 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest dezorientacja w okresie 18 tygodni terapii,
- **stan splątania** (metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest stan splątania w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **drżenie** (metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) $p=0,0014$; parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest drżenie w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **zawroty głowy pochodzenia błędnikowego** (metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) $p=0,0002$; parametr NNH wyniósł 14, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 14 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy pochodzenia błędnikowego w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **amnezja** (badanie 205 [3]) $p=0,003$; parametr NNH wyniósł 10, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 10 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest amnezja w okresie 16 tygodni terapii,
- **zaburzenia myślenia** (badanie 205 [3]) $p=0,004$; parametr NNH wyniósł 12, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia myślenia w okresie 16 tygodni terapii,
- **niewyraźne widzenie** (badanie 301 [8]) $p=0,002$; parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 11 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest niewyraźne widzenie w okresie 18 tygodni terapii,
- **zaburzenia chodu** (badanie 301 [8]) $p=0,049$; parametr NNH wyniósł 22, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 22 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia chodu w okresie 18 tygodni terapii,
- **zaburzenia uwagi** (badanie 301 [8]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 22, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 22 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia uwagi w okresie 18 tygodni terapii,
- **zaburzenia mowy** (metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 9 pacjentom

spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia mowy w okresie 16-18 tygodni terapii,

- **zaburzenia wymowy** (badanie 301 [8]) $p=0,0004$; parametr NNH wyniósł 10, co oznacza, że podanie retygabiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 10 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia wymowy w okresie 18 tygodni terapii.

Stosowanie w grupie badanej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w miejsce aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w grupie kontrolnej nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak:** jakiegokolwiek działanie niepożądane, zgon, ból głowy (metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]), infekcje układu moczowego, nudności, wymioty, grypa, zaparcia, niepokój, osłabienie, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, osłabienie pamięci, podwójne widzenie.

5.1.3. Podsumowanie

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że **stosowanie retygabiny jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne od podania aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie takich punktów końcowych jak:

- średnia procentowa redukcja łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego, dla dawek 900 mg/dobę ($p=0,017$) oraz 1200 mg/dobę ($p=0,0005$),
- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,001$), 900 mg/dobę ($p<0,0001$) i 1200 mg/dobę ($p<0,0001$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek 900 mg/dobę ($p<0,0001$) i 1200 mg/dobę ($p<0,0001$),
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych dla dawki 1200 mg/dobę w czasie całej fazy podwójnie zamaskowanej ($p=0,027$) i fazy podtrzymującej ($p=0,015$),
- odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawki: 900 mg/dobę ($p=0,019$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,009$) 900 mg/dobę ($p=0,001$) i 1200 mg/dobę ($p<0,0001$),

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,001$), 900 mg/dobę ($p<0,0001$), 1200 mg/dobę ($p=0,0003$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek: 900 mg/dobę ($p=0,0007$) i 1200 mg/dobę ($p=0,04$),
- odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek: 900 mg/dobę ($p=0,03$), 1200 mg/dobę ($p=0,03$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek: 900 mg/dobę ($p=0,045$) i 1200 mg/dobę ($p=0,005$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy grupą otrzymującą retygabineę i aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie takich punktów końcowych jak:

- średnia procentowa redukcja łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,202$) i do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,234$), 900 mg/dobę ($p=0,081$) i 1200 mg/dobę ($p=0,070$),
- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,184$),
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,971$), 900 mg/dobę ($p=0,078$) i w fazie leczenia podtrzymującego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,566$), 900 mg/dobę ($p=0,103$),
- procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podwójnie zamaskowanego i w fazie leczenia podtrzymującego dla wszystkich analizowanych dawek retygabiny ($p>0,05$),
- odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,485$) i 1200 mg/dobę ($p=0,063$),
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,08$),
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego i do fazy leczenia podtrzymującego dla wszystkich analizowanych dawek retygabiny ($p>0,05$),

- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,09$),
- odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,07$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawki 600 mg/dobę ($p=0,27$).

Stosowanie retygabiny okazało się istotnie statystycznie mniej skuteczne od aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25%, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dawek 600 mg/dobę ($p=0,001$), 900 mg/dobę ($p=0,0001$), 1200 mg/dobę ($p=0,005$) oraz do fazy leczenia podtrzymującego dla dawek: 600 mg/dobę ($p=0,002$), 900 mg/dobę ($p=0,02$) i 1200 mg/dobę ($p=0,02$).

Profil bezpieczeństwa

Stosowanie retygabiny w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg związane jest z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych niż podawanie aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Wartości p wynoszą odpowiednio ($p=0,0097$, $p<0,0001$ i $p<0,0001$). **Nie zanotowano zwiększonej częstości występowania poważnych działań niepożądanych w żadnej z grup przyjmujących retygabinę w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie); (wynik metaanalizy).

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych wzrastała w zależności od zastosowanej dawki leku. **U pacjentów przyjmujących retygabinę w dobowej dawce 600 mg zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia**: rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawrotów głowy, senności, zmęczenia, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, podwójnego widzenia, zaburzeń myślenia, zaburzeń uwagi, zaburzeń koordynacji, zaburzeń mowy i zaburzeń wymowy ($p<0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną retygabiną, w porównaniu do grupy przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w zakresie takich działań niepożądanych** jak: jakiegokolwiek działania niepożądane, zgon, poważne działania niepożądane, drżenie, ból głowy, stan splątania, osłabienie, nudności, amnezja, osłabienie pamięci, niewyraźne widzenie, zaburzenia chodu ($p>0,05$).

U pacjentów przyjmujących retygabine w dobowej dawce 900 mg zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia:** jakiegokolwiek działań niepożądanych, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawrotów głowy, senności, zmęczenia, stanu splątania, drżenia, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, osłabienia, osłabienia pamięci, podwójnego widzenia, zaburzeń myślenia, zaburzeń chodu, zaburzeń mowy ($p<0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną retygabina, w porównaniu do grupy przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w zakresie takich działań niepożądanych** jak: poważne działania niepożądane, zgon, ból głowy, nudności, amnezja, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, zaburzenia koordynacja, zaburzenia wymowy ($p>0,05$).

U pacjentów przyjmujących retygabine w dobowej dawce 1200 mg zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia:** poważnych działań niepożądanych (w pojedynczym badaniu), rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawrotów głowy, senności, zmęczenia, ataksji, zaburzeń równowagi, trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, dezorientacji, stanu splątania, drżenia, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, amnezji, zaburzeń myślenia, niewyraźnego widzenia, zaburzeń chodu, zaburzeń uwagi, zaburzeń mowy, zaburzeń wymowy ($p<0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną retygabina, w porównaniu do grupy przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w zakresie takich działań niepożądanych** jak: jakiegokolwiek działania niepożądane, zgon, ból głowy, infekcje układu moczowego, nudności, wymioty, grypa, zaparcia,

5.1. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

niepokój, osłabienie, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, osłabienie pamięci, podwójne widzenie ($p > 0,05$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.2. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z okskarbazepiną jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (Aneks).

Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, w których porównywano bezpośrednio zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z podaniem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia terapii).

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, umożliwiających porównanie pośrednie retygabiny z okskarbazepiną w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

5.3. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

5.3. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny z okskarbazepiną jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia terapii), zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia terapii): Badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], Badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i Badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie retygabiny z innymi komparatorami, ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których stosowano retygabinę, jako terapię wspomagającą w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia terapii). Z tego względu wybrano aktywne placebo jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z okskarbazepiną.

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdz. 2.4.), do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące zastosowanie okskarbazepiny względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [22].

Odnalezione badanie [22] nie spełniało jednak założonych kryteriów, potrzebnych do przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a okskarbazepiną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora aktywnego placebo, rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie (pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną - napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez, średnia liczba napadów padaczkowych częściowych w miesiącu ≥ 4 , wiek pacjentów powyżej 16 roku życia, liczba przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych od 1 do 3, istnienie wspólnych punktów końcowych identycznie zdefiniowanych), z powodu:

- przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [22] (wiek: 15-65 lat) (szczegółowy opis Aneks 15.3.2).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Jednak, pomimo kwalifikacji do badania [22] pacjentów poniżej 16 roku życia, średnia wieku w badanych grupach wynosiła około 33-35 lat i była najbardziej zbliżona do średniej wieku pacjentów biorących udział w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] (porównującym retygabinę z aktywnym placebo) - około 34-38 lat oraz około 38 lat (Badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i około 36-38 lat (Badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]).

Ponadto, badanie [22] spełniało wszystkie pozostałe kryteria włączenia do porównania pośredniego z retygabiną przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Średnia liczba napadów padaczkowych częściowych w fazie wstępnej wynosiła ≥ 4 napadów w ciągu miesiąca, pomimo przyjmowania od 1 do 3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Dodatkowo, badanie [22] podobnie jak badania, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), było wielośrodkowe i prowadzone w układzie równoległym. Badanie składało się z fazy wstępnej (podczas której określano wyjściową częstotliwość napadów padaczkowych) oraz fazy podwójnie zamaskowanej (składającej się z fazy zwiększania dawki i fazy podtrzymującej).

W związku z powyższym, pomimo różnicy w wieku pacjentów, zdecydowano się na próbę przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a okskarbazepiną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Po stronie badań porównujących retygabinę względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), były dwie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: w oparciu o pojedyncze badania oraz w oparciu o metaanalizę badań dla danej dawki leku.

W celu zapewnienia jak największej wiarygodności porównania pośredniego, w pierwszej kolejności poszukiwano badań porównujących okskarbazepinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), w których analizowana populacja pacjentów i metody przeprowadzenia badań były identyczne, jak w poszczególnych badaniach porównujących retygabinę względem aktywnego placebo (patrz Aneks). Zwracano uwagę głównie na następujące aspekty:

- możliwość redukcji dawki leku,

5.3. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

- liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych,
- punktację w skali *Jadad*,
- wiek populacji,
- kryteria wykluczenia z badań,
- możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych.

W oparciu o powyższe kryteria poszukiwano badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) najbardziej podobnych do badania [22], aby zapewnić jak najwyższą wiarygodność porównania pośredniego:

- w badaniu 205 analizowano najbardziej zbliżoną pod względem wieku populację do badania [22] (16-65 lat, średnia wieku około 34-38 lat vs 15-65 lat, średnia wieku około 33-35 lat), ale pacjenci w badaniu 205 przyjmowali 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych, podczas gdy pacjenci w badaniu [22] przyjmowali dodatkowo 1-3 leków przeciwpadaczkowych; ponadto w badaniu 205 dopuszczano redukcję dawki dla wszystkich analizowanych dawek leku (600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę), podczas gdy w badaniu [22] dopuszczano redukcję dawki tylko w przypadku najwyższej dawki leku (2400 mg/dobę zredukowano do 1800 mg/dobę),
- w badaniach 302 i 301 pacjenci przyjmowali identyczną liczbę leków przeciwpadaczkowych, co w badaniu [22] (1-3 dodatkowych leków), tak samo jak w badaniu [22], redukcja dawki leku była możliwa tylko dla najwyższej dawki leku: 1200 mg/dobę (badanie 301); badania porównujące retygabinę z aktywnym placebo różniły się jednak nieznacznie odnośnie wieku analizowanej populacji (18-75 lat, średnia wieku około 36-38 dla retygabiny vs 15-65 lat, średnia wieku około 33-35 lat).

Ponadto, czas trwania fazy podwójnie zamaskowanej (czas podawania badanego leku) w badaniach, w których podawano retygabinę wynosił od 16 do 18 tygodni, natomiast w badaniu, w którym podawano okskarbazepinę wynosił 28 tygodni. Czas leczenia okskarbazepiną w badaniu [22] był zatem 1,6-1,75 razy dłuższy niż czas leczenia retygabiną. Czas podawania leku może mieć wpływ zarówno na skuteczność leczenia, jak i na występowanie działań niepożądanych. Ze względu na duże różnice w czasie leczenia (zdaniem autorów opracowania) odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między okskarbazepiną a retygabiną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora, jakim było aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (terapii *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

(III linia leczenia), odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a okskarbazepiną w oparciu o badania nierandomizowane.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania okskarbazepiny z aktywnym placebo w oparciu o próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17], 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20], na podstawie których przedstawiono wyniki porównania retygabiny z aktywnym placebo. Zdecydowano się na wykorzystanie jednego, zakwalifikowanego wstępnie badania klinicznego [22].

Charakterystyka badania klinicznego włączonego do analizy znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 16. Charakterystyka analizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie okskarbazepiny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [22].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania**	Opublikowane
[22]	IIA	2000**	3	Wieloośrodkowe (nie podano ile ośrodków)	Novartis Pharma AG	<i>Superiority</i>	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*.

** Data publikacji wyników badania; nie podano w jakich latach prowadzono badanie.

5.3.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania okskarbazepiny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W analizie skuteczności klinicznej brano pod uwagę odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów, u których doszło do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, w odpowiedzi na leczenie okskarbazepiną w dawkach 600 mg/dobę, 1200 mg/dobę i 2400 mg/dobę lub podawanie aktywnego placebo [22]. Okres leczenia wynosił 28 tygodni w przypadku podawania okskarbazepiny [22]. Porównanie skuteczności klinicznej stosowania okskarbazepiny względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak

5.3. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) przedstawiono (zgodnie z autorami publikacji [22]) jedynie dla całej, trwającej 28 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, w odniesieniu do trwającej 8 tygodni fazy wstępnej. Faza podwójnie zamaskowana składała się z 2 tygodni okresu zwiększania dawki, 24 tygodni fazy podtrzymującej i 2 tygodni fazy stopniowego zmniejszania dawki okskarbazepiny.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

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

Tabela 17. Analiza skuteczności klinicznej okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [22].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Okskarbazepina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami**	NNT [CI 95%]*
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.	600 mg	28 tygodni	[22]	45/168 (26,8%)	22/173 (12,7%)	2,11 [1,34; 3,35]	0,0008	8 [5; 18]
	1200 mg	28 tygodni	[22]	73/177 (41,2%)	22/173 (12,7%)	3,24 [2,14; 4,99]	0,0001	4 [3; 6]
	2400 mg	28 tygodni	[22]	87/174 (50,0%)	22/173 (12,7%)	3,93 [2,62; 5,99]	0,0001	3 [3; 4]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości p podano w publikacji.

Przedstawione w powyższej tabeli obliczenia parametru korzyść względna dla odsetka odpowiedzi na leczenie, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, świadczą o tym, że **okskarbazepina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jeśli stosowana jest w dawkach:

- 600 mg/dobę $p=0,0008$; parametr NNT wyniósł 8, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 8 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 1200 mg/dobę $p=0,0001$; parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 4 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 2400 mg/dobę $p=0,0001$; parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 3 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.3.1.1. Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe

Tabela 18. Analiza skuteczności klinicznej okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [22].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Okskarbazepina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .	600 mg	28 tygodni	[22]	5/168 (3,0%)	1/173 (0,6%)	5,15 [0,81; 33,07]	0,09	-
	1200 mg	28 tygodni	[22]	18/177 (10,0%)	1/173 (0,6%)	17,59 [3,05; 103,05]	<0,0001	11 [7; 19]
	2400 mg	28 tygodni	[22]	38/174 (22,0%)	1/173 (0,6%)	37,78 [6,71; 216,94]	<0,0001	5 [4; 7]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.3. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem okskarbazepiny, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Przedstawione w powyższej tabeli obliczenia parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w czasie fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, świadczą o tym, że **okskarbazepina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jeśli stosowana jest w dawkach:

- 1200 mg/dobę $p < 0,0001$; parametr NNT wyniósł 11 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 11 pacjentom spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpią napady padaczkowe częściowe w okresie 28 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 2400 mg/dobę $p < 0,0001$; parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpią napady padaczkowe częściowe w okresie 28 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną okskarbazepiną w dawce 600 mg/dobę, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), w zakresie analizowanego punktu końcowego ($p=0,09$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.3.2. Analiza profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

Tabela 19. Analiza profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [22].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Grupa badana Okskarbazepina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH/NNT [95% CI]*
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	600 mg	20/168 (11,9%)	15/173 (8,7%)	1,37 [0,74; 2,57]	0,35	-
	1200 mg	64/177 (36,2%)	15/173 (8,7%)	4,17 [2,51; 7,03]	< 0,0001	4 [3; 6]
	2400 mg	116/174 (66,7%)	15/173 (8,7%)	7,69 [4,77; 12,65]	< 0,0001	2 [2; 3]
Poważne działania niepożądane	600 mg	12/168 (7%)	9/173 (5%)	1,37 [0,61; 3,11]	0,46	-
	1200 mg	9/177 (5%)	9/173 (5%)	0,98 [0,41; 2,34]	0,96	-
	2400 mg	18/174 (10%)	9/173 (5%)	1,99 [0,94; 4,24]	0,07	-
Zgony [^]	600 mg	3/168 (1%)	2/173 (1%)	1,54 [0,31; 7,66]	0,63	-
	1200 mg	0/177 (0%)	2/173 (1%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,11]	0,15	-
	2400 mg	1/174 (1%)	2/173 (1%)	0,50 [0,07; 3,76]	0,56	-
Zawroty głowy	600 mg	42/168 (25,0%)	22/173 (12,7%)	1,97 [1,24; 3,14]	0,004	9 [5; 25]
	1200 mg	56/177 (31,6%)	22/173 (12,7%)	2,49 [1,61; 3,89]	<0,0001	6 [4; 10]
	2400 mg	74/174 (42,5%)	22/173 (12,7%)	3,34 [2,21; 5,14]	<0,0001	4 [3; 5]
Ból głowy	600 mg	54/168 (32,1%)	41/173 (23,7%)	1,36 [0,96; 1,92]	0,08	-
	1200 mg	48/177 (27,1%)	41/173 (23,7%)	1,14 [0,80; 1,64]	0,46	-
	2400 mg	40/174 (23,0%)	41/173 (23,7%)	0,97 [0,66; 1,42]	0,88	-

5.3. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Senność	600 mg	33/168 (19,6%)	20/173 (11,6%)	1,70 [1,03; 2,83]	0,04	13 [7; 260]
	1200 mg	48/177 (27,1%)	20/173 (11,6%)	2,35 [1,47; 3,78]	0,0002	7 [5; 14]
	2400 mg	56/174 (32,2%)	20/173 (11,6%)	2,78 [1,77; 4,44]	< 0,0001	5 [4; 9]
Ataksja	600 mg	16/168 (9,5%)	9/173 (5,2%)	1,83 [0,85; 3,96]	0,13	-
	1200 mg	31/177 (17,5%)	9/173 (5,2%)	3,37 [1,69; 6,80]	0,0003	9 [6; 17]
	2400 mg	56/174 (32,2%)	9/173 (5,2%)	6,19 [3,23; 12,04]	0,0001	4 [3; 6]
Oczopląs	600 mg	11/168 (6,5%)	7/173 (4,0%)	1,62 [0,66; 3,96]	0,30	-
	1200 mg	36/177 (20,3%)	7/173 (4,0%)	5,03 [2,36; 10,85]	<0,0001	7 [5; 11]
	2400 mg	41/174 (23,6%)	7/173 (4,0%)	5,82 [2,76; 12,47]	<0,0001	6 [4; 8]
Zaburzenia chodu	600 mg	9/168 (5,4%)	2/173 (1,2%)	4,63 [1,15; 18,86]	0,03	24 [12; 190]
	1200 mg	17/177 (9,6%)	2/173 (1,2%)	8,31 [2,19; 32,05]	0,0005	12 [8; 25]
	2400 mg	26/174 (14,9%)	2/173 (1,2%)	12,93 [3,48; 48,78]	<0,0001	8 [6; 12]
Drżenie	600 mg	6/168 (3,6%)	7/173 (4,0%)	0,88 [0,32; 2,46]	0,82	-
	1200 mg	14/177 (7,9%)	7/173 (4,0%)	1,95 [0,83; 4,62]	0,13	-
	2400 mg	25/174 (14,4%)	7/173 (4,0%)	3,55 [1,62; 7,87]	0,0009	10 [6; 23]
Wymioty	600 mg	22/168 (13,1%)	8/173 (4,6%)	2,83 [1,33; 6,09]	0,006	12 [7; 39]
	1200 mg	44/177 (24,9%)	8/173 (4,6%)	5,38 [2,67; 10,98]	< 0,0001	5 [4; 8]
	2400 mg	58/174 (33,3%)	8/173 (4,6%)	7,21 [3,64; 14,53]	< 0,0001	4 [3; 5]
Nudności	600 mg	25/168 (14,9%)	14/173 (8,1%)	1,84 [1,00; 3,39]	0,05	-
	1200 mg	43/177 (24,3%)	14/173 (8,1%)	3,00 [1,73; 5,27]	< 0,0001	7 [5; 12]
	2400 mg	49/174 (28,2%)	14/173 (8,1%)	3,48 [2,03; 6,06]	< 0,0001	5 [4; 9]
Ból brzucha	600 mg	16/168 (9,5%)	8/173 (4,6%)	2,06 [0,93; 4,60]	0,08	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	1200 mg	22/177 (12,4%)	8/173 (4,6%)	2,69 [1,26; 5,79]	0,009	13 [8; 49]
	2400 mg	14/174 (8,0%)	8/173 (4,6%)	1,74 [0,77; 3,96]	0,19	-
Podwójne widzenie	600 mg	23/168 (13,7%)	8/173 (4,6%)	2,96 [1,40; 6,34]	0,004	12 [7; 33]
	1200 mg	54/177 (30,5%)	8/173 (4,6%)	6,60 [3,32; 13,34]	< 0,0001	4 [3; 6]
	2400 mg	68/174 (39,1%)	8/173 (4,6%)	8,45 [4,30; 16,93]	< 0,0001	3 [3; 4]
Zaburzenia wzrokowe	600 mg	11/168 (6,5%)	7/173 (4,0%)	1,62 [0,66; 3,96]	0,30	-
	1200 mg	24/177 (13,6%)	7/173 (4,0%)	3,35 [1,52; 7,45]	0,002	11 [7; 27]
	2400 mg	30/174 (17,2%)	7/173 (4,0%)	4,26 [1,98; 9,30]	< 0,0001	8 [6; 15]
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	600 mg	11/168 (6,5%)	4/173 (2,3%)	2,83 [0,97; 8,30]	0,06	-
	1200 mg	20/177 (11,3%)	4/173 (2,3%)	4,89 [1,80; 13,47]	0,0009	12 [7; 25]
	2400 mg	24/174 (13,8%)	4/173 (2,3%)	5,97 [2,23; 16,23]	<0,0001	9 [6; 17]
Zmęczenie	600 mg	25/168 (14,9%)	12/173 (6,9%)	2,15 [1,13; 4,10]	0,02	13 [7; 73]
	1200 mg	21/177 (11,9%)	12/173 (6,9%)	1,71 [0,88; 3,34]	0,12	-
	2400 mg	26/174 (14,9%)	12/173 (6,9%)	2,15 [1,14; 4,10]	0,02	13 [7; 68]
Infekcje wirusowe	600 mg	20/168 (11,9%)	24/173 (13,9%)	0,86 [0,50; 1,48]	0,59	-
	1200 mg	17/177 (9,6%)	24/173 (13,9%)	0,69 [0,39; 1,23]	0,22	-
	2400 mg	10/174 (5,7%)	24/173 (13,9%)	0,41 [0,21; 0,82]	0,01	NNT=13 [7; 52]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ zgony niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczono za pomocą Peto OR.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki ryzyka względnego dla częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie okskarbazepiny w dawce 600 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia działań niepożądanych** takich jak:

- **zawroty głowy** $p=0,004$; parametr NNH wyniósł 9 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 9 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy w okresie 28 tygodni terapii,
- **senność** $p=0,04$; parametr NNH wyniósł 13 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 28 tygodni terapii,
- **zmęczenie** $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 13 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest zmęczenie w okresie 28 tygodni terapii,
- **podwójne widzenie** $p=0,004$; parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest podwójne widzenie w okresie 28 tygodni terapii,
- **wymioty** $p=0,006$; parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są wymioty w okresie 28 tygodni terapii,
- **zaburzenia chodu** $p=0,03$; parametr NNH wyniósł 24 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 600 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 24 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia chodu w okresie 28 tygodni terapii.

Stosowanie okskarbazepiny w dawce 600 mg/dobę w miejsce aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) **na ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, poważne działania niepożądane, zgony, ból głowy, ataksja, oczopląs, drżenie, nudności, ból brzucha, zaburzenia wzrokowe, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, infekcje wirusowe.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki ryzyka względnego dla częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak:**

- **zawroty głowy** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy w okresie 28 tygodni terapii,
- **rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 4 pacjentom spowoduje u 1 z nich rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 28 tygodni terapii,
- **senność** $p = 0,0002$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest senność w okresie 28 tygodni terapii,
- **ataksja** $p = 0,0003$; parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 9 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest ataksja w okresie 28 tygodni terapii,
- **oczopląs** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest oczopląs w okresie 28 tygodni terapii,
- **podwójne widzenie** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 4 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest podwójne widzenie w okresie 28 tygodni terapii,
- **wymioty** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim są wymioty w okresie 28 tygodni terapii,
- **zaburzenia chodu** $p = 0,0005$; parametr NNH wyniósł 12, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia chodu w okresie 28 tygodni terapii,
- **nudności** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim są nudności w okresie 28 tygodni terapii,

5.3. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

- **ból brzucha** $p=0,009$; parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest ból brzucha w okresie 28 tygodni terapii,
- **zaburzenia wzrokowe** $p=0,002$; parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 11 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim są zaburzenia wzrokowe w okresie 28 tygodni terapii,
- **zawroty głowy pochodzenia błędnikowego** $p=0,0009$; parametr NNH wyniósł 12, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim są zawroty głowy pochodzenia błędnikowego w okresie 28 tygodni terapii.

Stosowanie w grupie badanej okskarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę w miejsce aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w grupie kontrolnej nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) **na ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: poważne działania niepożądane, zgony, ból głowy, drżenie, infekcje wirusowe.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki ryzyka względnego dla częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak:**

- **zawroty głowy** $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 4 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy w okresie 28 tygodni terapii,
- **rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 2 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 2 pacjentom spowoduje u 1 z nich rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 28 tygodni terapii,
- **senność** $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 28 tygodni terapii,
- **ataksja** $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 4 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest ataksja w okresie 28 tygodni terapii,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- **oczopląs** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest oczopląs w okresie 28 tygodni terapii,
- **podwójne widzenie** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 3, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 3 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest podwójne widzenie w okresie 28 tygodni terapii,
- **wymioty** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 4 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są wymioty w okresie 28 tygodni terapii,
- **zaburzenia chodu** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 8 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia chodu w okresie 28 tygodni terapii,
- **drżenie** $p = 0,0009$; parametr NNH wyniósł 10, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 10 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest drżenie w okresie 28 tygodni terapii,
- **nudności** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są nudności w okresie 28 tygodni terapii,
- **zaburzenia wzrokowe** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 8 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia wzrokowe w okresie 28 tygodni terapii,
- **zawroty głowy pochodzenia błędnikowego** $p < 0,0001$; parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 9 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy pochodzenia błędnikowego w okresie 28 tygodni terapii,
- **zmęczenie** $p = 0,02$; parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 13 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest zmęczenie w okresie 28 tygodni terapii.

Stosowanie w grupie badanej okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę w miejsce aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w grupie kontrolnej nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) **na ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: poważne działania niepożądane, zgony, ból głowy, ból brzucha.

Podawanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę w miejsce aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia:**

- **infekcji wirusowych** $p=0,01$; parametr NNT wyniósł 13 co oznacza, że podanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo, 13 pacjentom zapobiegnie u 1 z nich wystąpieniu działania niepożądanego jakim jest infekcja wirusowa w okresie 28 tygodni terapii.

5.3.3. Podsumowanie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, nie udało się zidentyfikować badań o najwyższej wiarygodności, dotyczących bezpośredniego porównania retygabiny z okskarbazepiną. Nie udało się również odnaleźć badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego tych dwóch substancji aktywnych. W związku z powyższym, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako wspólnego komparatora, jednak odstąpiono od tego porównania ze względu na duże różnice w czasie podawania leku.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania okskarbazepiny z aktywnym placebo na podstawie badania [22].

Skuteczność kliniczna

Wykazano, że **stosowanie okskarbazepiny jest istotnie bardziej skuteczne od podania aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego dla dobowych dawek okskarbazepiny 600 mg ($p=0,0008$), 1200 mg ($p=0,0001$) i 2400 mg ($p=0,0001$) oraz odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe dla okskarbazepiny w dawkach 1200 mg ($p<0,0001$) i 2400 mg ($p<0,0001$). **Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą okskarbazepinę w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie analizowanego punktu końcowego ($p=0,09$).

Profil bezpieczeństwa

Stosowanie okskarbazepiny w dobowych dawkach 1200 mg i 2400 mg powoduje istotnie statystycznie wyższe ryzyko przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych **niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), $p<0,0001$ dla obu dawek. **Nie zanotowano zwiększonej częstości występowania** poważnych działań niepożądanych ani zgonów **w żadnej z grup przyjmujących okskarbazepinę** w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), $p>0,05$.

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych wzrastała w zależności od zastosowanej dawki leku. **U pacjentów przyjmujących okskarbazepinę w dobowej dawce 600 mg zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia**: zawrotów głowy, senności, zmęczenia, podwójnego widzenia, wymiotów i zaburzeń chodu ($p<0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą leczoną okskarbazepiną, w porównaniu do grupy przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w odniesieniu do wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, poważne działania niepożądane, zgony, ból głowy, ataksja, oczopląs, drżenie, nudności, ból brzucha, zaburzenia wzrokowe, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, infekcje wirusowe ($p>0,05$).

U pacjentów przyjmujących okskarbazepinę w dobowej dawce 1200 mg zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo, ryzyko wystąpienia: zawrotów głowy, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, senności, ataksji, oczopląsu, podwójnego widzenia, wymiotów, zaburzeń chodu, nudności, bólu brzucha, zaburzeń wzrokowych, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego ($p<0,05$).

5.3. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną okskarbazepiną, w porównaniu do grupy przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w odniesieniu do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: poważne działania niepożądane, zgony, ból głowy, drżenie, infekcje wirusowe ($p > 0,05$).

U pacjentów przyjmujących okskarbazepinę w dobowej dawce 2400 mg zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia:** zawrotów głowy, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, senności, ataksji, oczopląsu, podwójnego widzenia, wymiotów, zaburzeń chodu, drżenie, nudności, zaburzeń wzrokowych, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego i zmęczenia ($p < 0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną okskarbazepiną, w porównaniu do grupy przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w odniesieniu do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: poważne działania niepożądane, zgony, ból głowy, ból brzucha ($p > 0,05$).

Stosowanie okskarbazepiny w dawce 2400 mg/dobę w miejsce aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia** infekcji wirusowych ($p < 0,05$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.4. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących stosowanie retygabiny (Trobal[®]) z tiagabiną jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (Aneks).

Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, w których porównywano bezpośrednio zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z podaniem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, umożliwiających porównanie pośrednie retygabiny z tiagabiną w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

5.5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

5.5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny z tiagabiną, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia), zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie retygabiny z innymi komparatorami, ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których stosowano retygabiny, jako terapię wspomagającą w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia). Z tego względu wybrano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z tiagabiną.

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdz. 2.4.), do analizy klinicznej zakwalifikowano 8 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 14: pełnotekstowych publikacjach i abstraktach konferencyjnych, porównujących zastosowanie tiagabiny względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): [23], [24]-[25], [26]-[29], [30]-[31], [32], [33], [34]-[35], [36].

Żadne z odnalezionych badań klinicznych nie spełniało jednak założonych kryteriów, potrzebnych do przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a tiagabiną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora aktywnego placebo, rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie (pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną - napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez, średnia liczba napadów padaczkowych częściowych w miesiącu ≥ 4 , wiek pacjentów powyżej 16 roku życia, liczba przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych od 1 do 3, istnienie

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

wspólnych punktów końcowych identycznie zdefiniowanych) z następujących powodów (szczegółowe opisy patrz Aneks):

- rozpoznania choroby innego rodzaju niż padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego): [26]-[29], [30]-[31], [33] - pacjenci z padaczką lekooporną (złożone napady częściowe),
- przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [26]-[29] (12-77 lat), [30]-[31] (12-75 lat),
- Średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu: [23], [26]-[29], [32], [33], [34]-[35] (≥ 8 złożonych napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni), [30]-[31] (≥ 6 złożonych napadów padaczkowych w czasie 8 tygodni) ([24]-[25]) (≥ 8 napadów prostych lub złożonych w czasie 12 tygodni),
- liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3: [33] (1 dodatkowy lek przeciwpadaczkowy),
- kwalifikacji pacjentów do badania na podstawie zadowalającej odpowiedzi na leczenie: [23], [34]-[35], [36] (zrandomizowano pacjentów uzyskujących $\geq 25\%$ redukcję częstości napadów po podawaniu tiagabiny),
- braku punktów końcowych wspólnych z badaniami porównującymi retygabinę z aktywnym placebo: [32] (ocena neuropsychologiczna i EEG), [26]-[29], [30]-[31] (wyniki efektywności klinicznej przedstawiono osobno dla napadów padaczkowych prostych i złożonych, a nie ogólnie dla napadów padaczkowych częściowych, jak w przypadku retygabiny).

W związku z powyższym odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z tiagabiną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora, jakim jest aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapii *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia), odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a tiagabiną w oparciu o badania nierandomizowane.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania tiagabiny z aktywnym placebo w oparciu o

5.5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17], 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [20] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20], na podstawie których przedstawiono wyniki porównania retygabiny z aktywnym placebo.

W tym celu, spośród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań, postanowiono wybrać takie, których jedynym kryterium wykluczenia był wiek pacjentów poniżej 16 roku życia. Okazało się jednak, że badania: [26]-[29] oraz [30]-[31] dotyczyły populacji, u której zdiagnozowano napady częściowe złożone, ale częstość napadów padaczkowych w fazie wstępnej badania była inna niż co najmniej 1 napad padaczkowy tygodniowo. Ponadto, wyniki efektywności klinicznej w badaniach [26]-[29] i [30]-[31] przedstawiono osobno dla napadów padaczkowych prostych i złożonych, a nie ogólnie dla napadów padaczkowych częściowych, jak w przypadku retygabiny.

W dalszej kolejności poszukiwano badań, których jedynym kryterium wykluczenia była liczba przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych inna niż 1-2 lub 1-3 przy tej samej częstości napadów w fazie wstępnej. Żadne z analizowanych badań nie spełniało tego kryterium. U pacjentów w badaniu [33], którzy przyjmowali dodatkowo 1 lek przeciwpadaczkowy, zdiagnozowano napady padaczkowe częściowe złożone, których liczba w fazie wstępnej badania wynosiła ≥ 8 złożonych napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni.

Jedynie badanie [24]-[25], mimo różnic w częstości napadów padaczkowych w fazie początkowej, zakwalifikowano jako najbardziej zbliżone do badań, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). W badaniu brali udział pacjenci w wieku od 16-75 lat z padaczką lekooporną, doświadczający ≥ 8 napadów prostych lub złożonych w czasie 12 tygodni, pomimo przyjmowania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Ze względu na powyższe podobieństwa w metodyce badań, zdecydowano się na porównanie efektywności klinicznej stosowania tiagabiny względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) na podstawie wyników badania [24]-[25].

Charakterystyka badania klinicznego włączonego do analizy znajduje się w poniższej tabeli.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 20. Charakterystyka analizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie tiagabiny z aktywnym placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24]-[25].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania**	Opublikowane
[24]-[25]	IIA	1998**	4	Wieloośrodkowe (nie podano ile ośrodków)	Nie podano	<i>Superiority</i>	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

** Data publikacji wyników badania, nie podano w jakich latach prowadzono badanie.

5.5.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania tiagabiny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W badaniu [24]-[25] porównywano stosowanie tiagabiny w dawce 30 mg/dobę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia). Wyniki (zgodnie z autorami badania [24]-[25]) przedstawiono dla trwającej 12 tygodni fazy podtrzymującej, w czasie której pacjenci przyjmowali stałą dawkę leku, w odniesieniu do trwającej 8 tygodni fazy wstępnej. Faza podtrzymująca poprzedzona była trwającą 6 tygodni fazą zwiększania dawki, a po niej następowała trwająca 4 tygodnie faza zmniejszania dawki. Faza zwiększania dawki, faza podtrzymująca i faza zmniejszania dawki wchodziły w skład trwającej 22 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej.

Analizowane w niniejszym opracowaniu punkty końcowe to:

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego,
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego.

Wszystkie wyniki podano dla populacji ITT, czyli zrandomizowanych pacjentów, którzy rozpoczęli fazę podwójnie zamaskowaną.

5.5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

5.3.1.1. Odsetek odpowiedzi - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50% i odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych

Tabela 21. Analiza skuteczności klinicznej tiagabiny w dobowej dawce 30 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24]-[25].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Tiagabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami	NNT [CI 95%]
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do <u>fazy leczenia podtrzymującego</u> .	30 mg	12 tygodni	[24]-[25]	11/77 (14%)	5/77 (6%)	2,20 [0,84; 5,85]	0,11* 0,169**	-
<u>Odsetek pacjentów</u> wolnych od napadów padaczkowych w czasie <u>fazy leczenia podtrzymującego</u> .	30 mg	12 tygodni	[24]-[25]	2/77 (2,6%)	0/77 (0%)	Peto OR=7,49 [0,46; 120,79]	0,16*	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartość p przepisano z publikacji.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako leku wspomagającego leczenie napadów padaczkowych (terapia *add-on*) u osób dorosłych z padaczką lekooporną w odniesieniu do placebo, wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny i lewetiracetamu. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem w grupie badanej tiagabiny w dawce 30 mg/dobę, a podawaniem w grupie kontrolnej aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) odnośnie:

- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych w czasie przyjmowania leku w ustalonej dawce 30 mg/dobę względem początkowej fazy badania ($p=0,169$),
- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego ($p=0,16$).

5.5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

5.5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa tiagabiny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

Tabela 22. Analiza profilu bezpieczeństwa tiagabiny w dobowej dawce 30 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24]-[25].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Grupa badana Tiagabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%]*
Wystąpienie działań niepożądanych (ogółem)	30 mg	12 tygodni	73/77 (95)	66/77 (86%)	1,11 [1,00; 1,25]	0,06	-
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	30 mg	12 tygodni	17/77 (22)	2/77 (3)	8,50 [2,30; 32,45]	0,0002	6 [4; 10]
Zawroty głowy	30 mg	12 tygodni	22/77 (29)	8/77 (10)	2,75 [1,34; 5,76]	0,005	6 [4; 18]
Astenia	30 mg	12 tygodni	16/77 (21)	12/77 (16)	1,33 [0,69; 2,61]	0,40	-
Ból głowy	30 mg	12 tygodni	15/77 (19)	13/77 (17)	1,15 [0,60; 2,24]	0,68	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Grupa badana Tiagabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%]*
Senność	30 mg	12 tygodni	11/77 (14)	12/77 (16)	0,92 [0,44; 1,92]	0,82	-
Infekcje	30 mg	12 tygodni	11/77 (14)	11/77 (14)	1,00 [0,47; 2,13]	1,00	-
Nudności	30 mg	12 tygodni	9/77 (12)	8/77 (10)	1,13 [0,47; 2,69]	0,80	-
Zranienia	30 mg	12 tygodni	6/77 (8)	10/77 (13)	0,60 [0,24; 1,51]	0,29	-
Zapalenie gardła	30 mg	12 tygodni	6/77 (8)	1/77 (1)	6,00 [0,98; 37,54]	0,05	-
Ból	30 mg	12 tygodni	5/77 (6)	2/77 (3)	2,50 [0,58; 10,96]	0,25	-
Wymioty	30 mg	12 tygodni	5/77 (6)	1/77 (1)	5,00 [0,80; 31,93]	0,10	-

5.5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Grupa badana Tiagabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%]*
Podwójne widzenie	30 mg	12 tygodni	5/77 (6)	5/77 (6)	1,00 [0,32; 3,12]	1,00	-
Stan splątania	30 mg	12 tygodni	5/77 (6)	0/77 (0)	Peto OR= 7,80 [1,32; 46,07]	0,02	16 [7; 65]
Wysypka	30 mg	12 tygodni	5/77 (6)	3/77 (4)	1,67 [0,46; 6,15]	0,47	-
Bezsenność	30 mg	12 tygodni	5/77 (6)	4/77 (5)	1,25 [0,38; 4,17]	0,73	-
Nieżył żołądka i jelit	30 mg	12 tygodni	4/77 (5)	6/77 (8)	0,67 [0,21; 2,12]	0,51	-
Objawy grypy	30 mg	12 tygodni	3/77 (4)	8/77 (10)	0,38 [0,11; 1,25]	0,12	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczano za pomocą Peto OR.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie tiagabiny w dawce 30 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak:**

- **rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych** $p=0,0002$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie tiagabiny w dawce 30 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 12 tygodni terapii,
- **zawroty głowy** $p=0,005$; parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podanie tiagabiny w dawce 30 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy w okresie 12 tygodni terapii,
- **stan splątania** $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 16, co oznacza, że podanie tiagabiny w dawce 30 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 16 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest stan splątania w okresie 12 tygodni terapii.

Stosowanie w grupie badanej tiagabiny w dawce 30 mg/dobę jest równie bezpieczne, co stosowanie aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w grupie kontrolnej**, w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: działań niepożądanych ogółem, astenii, bólu głowy, senności, infekcji, nudności, wymiotów, zranień, zapalenia gardła, bólu, podwójnego widzenia, wysypki, bezsenności, nieżyty żołądka i jelit, objawów grypy.

5.5.3. Podsumowanie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie udało się zidentyfikować badań o najwyższej wiarygodności, dotyczących bezpośredniego porównania retygabiny z tiagabiną. Nie udało się również odnaleźć badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego tych dwóch substancji aktywnych. W związku z powyższym, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako wspólnego komparatora, jednak odstąpiono od tego porównania ze względu na różnice w liczbie napadów padaczkowych występujących w ciągu miesiąca w czasie fazy wstępnej badania.

5.5. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania tiagabiny z aktywnym placebo na podstawie badania [24]-[25].

Wykazano, że **stosowanie tiagabiny w dawce 30 mg/dobę cechuje podobna do aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **skuteczność** w zakresie takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych do fazy leczenia podtrzymującego oraz odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe ($p > 0,05$).

U pacjentów przyjmujących tiagabinę w dawce 30 mg/dobę zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia**: rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawrotów głowy, stanu splątania ($p < 0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą leczoną tiagabiną oraz grupą otrzymującą aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w odniesieniu do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: działania niepożądane ogółem, astenia, ból głowy, senność, infekcje, nudności, wymioty, zranienia, zapalenie gardła, ból, podwójne widzenie, wysypka, bezsenność, niezbyt żołądka i jelit, objawy grypy ($p > 0,05$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.6. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z gabapentyną jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (Aneks).

Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, w których porównywano bezpośrednio zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z podaniem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, umożliwiających porównanie pośrednie retygabiny z gabapentyną w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny z gabapentyną jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia), zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie retygabiny z innymi komparatorami, ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których stosowano retygabinę jako terapię wspomagającą w leczeniu padaczki lekoopornej. Z tego względu wybrano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z gabapentyną.

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdz. 2.4.), do analizy klinicznej zakwalifikowano 8 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 9: pełnotekstowych publikacjach i abstraktach konferencyjnych, porównujących zastosowanie gabapentyny względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37], [38]-[39], [40], [41], [42], [43], [44], [45].

Badania [37], [38]-[39], [40], [41], [42], [43], [44], [45] nie spełniały jednak założonych kryteriów, potrzebnych do przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a gabapentyną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora aktywnego placebo, rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie (pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną - napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez, średnia liczba napadów padaczkowych częściowych w miesiącu ≥ 4 , wiek pacjentów powyżej 16 roku życia, liczba przyjmowanych dodatkowo leków

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

przeciwpadaczkowych od 1 do 3, istnienie wspólnych punktów końcowych identycznie zdefiniowanych) z następujących powodów (szczegółowe opisy patrz Aneks):

- przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [40], [41] (wiek powyżej 12 lat), [44] (14-73 lat),
- wstępnej diagnozy (rodzaju napadów padaczkowych): [40] (napady wtórnie uogólnione), [45] (złożone napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez),
- Średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 częściowy napad padaczkowy w tygodniu: [37] (≥ 8 napadów w czasie 12 tygodni), [40] (≥ 1 napad padaczkowy wtórnie uogólniony tygodniowo), [41], [42] (≥ 6 napadów w czasie 12 tygodni), [45] (≥ 4 złożonych napadów padaczkowych w czasie 28 dni),
- małych grup badawczych, braku tabeli z charakterystyką populacji i zbyt niskiej punktacji w skali *Jadad*: [43] (grupy badane i grupa kontrolna liczące mniej niż 20 osób, ocena *Jadad* 1), [45], [38]-[39] (grupy badane i grupa kontrolna < 20 osób).

W związku z zbyt dużymi różnicami dotyczącymi charakterystyki pacjentów, odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a gabapentyną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora jakim było aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapii *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia), odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a gabapentyną w oparciu o badania nierandomizowane.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania gabapentyny z aktywnym placebo w oparciu o próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17], 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20], na podstawie których przedstawiono wyniki porównania retygabiny z aktywnym placebo.

W tym celu, spośród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań, postanowiono wybrać takie, których jedynym kryterium wykluczenia był wiek pacjentów poniżej 16 roku życia. Pomimo kwalifikacji do badania [44] pacjentów poniżej 16 roku życia (14-73 lat), średnia wieku w badanych grupach

wynosiła około 30-31 lat i była zbliżona do średniej wieku pacjentów biorących udział w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] (porównującym retygabinę z aktywnym placebo) - około 34-38 lat oraz około 38 lat (badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i około 36-38 lat (badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]).

Badanie [37], pomimo różnicy w częstości napadów padaczkowych w fazie początkowej (co najmniej 8 napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni fazy wstępnej badania), również zakwalifikowano jako najbardziej zbliżone do badań, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Mediana liczby napadów w ciągu miesiąca w czasie 12 tygodni fazy wstępnej wynosiła około 10 napadów padaczkowych częściowych (zakres: 2,7 - 574,0) i była porównywalna z medianą liczby napadów padaczkowych w badaniach porównujących retygabinę z aktywnym placebo (około 10 napadów padaczkowych częściowych miesięcznie). Średnia wieku pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła około 31 lat i była zbliżona do średniej wieku osób biorących udział w badaniach, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Ostatecznie zdecydowano się na przedstawienie wyników porównania gabapentyny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) na podstawie badań [37] i [44]. Badania [37] i [44] dotyczyły pacjentów z padaczką lekooporną (napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego), w wieku powyżej 16 roku życia (średnia wieku 31 lat) w badaniu [37] i w wieku 14-73 lat (średnia wieku 30-31 lat) w badaniu [44]. Pacjenci biorący udział w badaniu [44] doświadczali co najmniej 1 napadu padaczkowego tygodniowo w czasie trwającej 12 tygodni fazy wstępnej, pomimo stosowania od 1 do 3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (w wyjściowej charakterystyce populacji badania [44] nie wyszczególniono rodzaju przyjmowanych dodatkowo leków; patrz Aneks). Mediana liczby napadów w okresie miesiąca w czasie fazy wstępnej badania [44] wynosiła 13 napadów miesięcznie. Pacjenci biorący udział w badaniu [37] doświadczali co najmniej 8 napadów padaczkowych w czasie trwającej 12 tygodni fazy wstępnej, pomimo stosowania od 1 do 2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (w wyjściowej charakterystyce populacji badania [44] nie wyszczególniono rodzaju przyjmowanych dodatkowo leków; patrz Aneks). Oba badania prowadzono w układzie grup równoległych, a faza wstępna trwała w nich po 12 tygodni. W trwającym 12 tygodni badaniu [37], faza wymuszonego zwiększania dawki wyniosła jedynie 3 dni (z całych 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej), natomiast w badaniu [44] faza podwójnie zamaskowana trwała 14 tygodni i składała się z 2 tygodni wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej. W publikacjach źródłowych wyniki skuteczności klinicznej obu badań przedstawiono dla 12 tygodni

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

badania (które obejmowały tylko fazę z ustaloną dawką leku w przypadku badania [44] i fazę z ustaloną dawką leku zawierającą trzydniowy okres zwiększania dawki w przypadku badania [37]). Profil bezpieczeństwa przedstawiono dla całej fazy podwójnie zamaskowanej, trwającej 12 tygodni w badaniu [37] i 14 tygodni w badaniu [44].

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

Tabela 23. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie gabapentyny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37], [44].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania**	Opublikowane
[37]	IIA	2000 - 2002	4	54 ośrodki w Japonii	Pfizer Japan	<i>Superiority</i>	Tak
[44]	IIA	1990**	4	12 ośrodków w Wielkiej Brytanii i Niemczech	Nie podano	<i>Superiority</i>	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

** Data publikacji wyników badania, nie podano w jakich latach prowadzono badanie.

5.7.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania gabapentyny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W badaniu [44] porównywano stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia). Wyniki przedstawiono dla trwającej 12 tygodni fazy podtrzymującej, w czasie której pacjenci przyjmowali stałą dawkę leku. W badaniu [44] wszystkie punkty końcowe przedstawiono dla populacji mITT - zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Analizowano:

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcję pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego,
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego, wynosiła więcej niż 75%,
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego, wynosiła od 50 do 75%,

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego, wynosiła od 25 do 50%,
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego, wynosiła od 0 do 24%,
- odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego.

W badaniu [37] porównywano stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę i 1800 mg/dobę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia). Wyniki przedstawiono dla trwającej 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, w czasie której pacjenci przyjmowali stałą dawkę leku, osiągniętą po pierwszych 3 pierwszych dniach badania. Wszystkie wyniki w publikacji [37] przedstawiono dla populacji, która ukończyła badanie. W związku z tym, zdecydowano się na przedstawienie częstości występowania poszczególnych punktów końcowych dla całej zrandomizowanej populacji. Szczegółowa charakterystyka liczebności grup znajduje się w Aneksie.

Analizowano:

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcję pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, wynosiła więcej niż 75%,
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, wynosiła od 50 do 75%,
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, wynosiła od 25 do 50%,
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego, wynosiła od 0 do 24%,
- odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego.

Ze względu na dużą homogeniczność badań [37] i [44] oraz przedstawienie wyników dla podobnej fazy badania (faza podtrzymująca w badaniu [44] trwała 12 tygodni, natomiast faza podwójnie zamaskowana w badaniu [37] trwała 12 tygodni, bez trzech dni w czasie których zwiększano dawkę leku), przeprowadzono metaanalizę ich wyników, dotyczącą przyjmowania dawki 1200 mg gabapentyny na dobę. Autorzy niniejszej analizy uznali, że faza podtrzymująca w badaniu [44] była tożsama z fazą podwójnie zamaskowaną w badaniu [37], gdyż okres zwiększania dawki w badaniu

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

[37] stanowił niewielki procent fazy podwójnie zamaskowanej (3,6%). Metaanalizę wyników badań [37] i [44] przedstawiono dla wszystkich wymienionych wyżej punktów końcowych.

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

5.7.1.1. Odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych mieściła się w określonym przedziale oraz odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych

Tabela 24. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dobowej dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37], [44].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Gabapentyna 1200 mg n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> [44], w fazie <u>podwójnie zamaskowanej</u> [37].	1200 mg	12 tygodni	[37]	13/86 [^] (15,1%*)	5/82 [^] (6,1%*)	RB=2,48 [0,97; 6,46]	0,06	-
			[44]	14*/61 (23%**)	6*/66 (9%**)	RB=2,52 [1,08; 6,05]	0,049*** 0,03*	8 [4; 85]
			Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,000721 (df = 1) P = 0,9786				RB=2,50 [1,29; 4,85]	0,01
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy <u>leczenia podtrzymującego</u> [44]/ <u>podwójnie zamaskowanej</u> [37] wynosiła więcej niż 75%.	1200 mg	12 tygodni	[37]	2/86 [^] (2,3%*)	0/82 [^] (0,0%)	Peto OR=7,14 [0,44; 115,14]	0,17	--
			[44]	6*/61 (9%**)	1*/66 (2%**)	RB=6,49 [1,07; 40,51]	0,04	13 [6; 229]
			Metaanaliza (pooled odds ratio) Cochran Q = 0,055274 (df = 1) P = 0,8141				Peto OR=5,33 [1,40; 20,20]	0,01

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Gabapentyna 1200 mg n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy <u>leczenia</u> <u>podtrzymującego</u> [44]/ <u>podwójnie zamaskowanej</u> [37] wynosiła od 50 do 75%.	1200 mg	12 tygodni	[37]	11/86 [^] (12,8%*)	5/82 [^] (6,1%*)	RB=2,10 [0,80; 5,59]	0,14	-
			[44]	10*/61 (16%**)	5*/66 (8%**)	RB=2,16 [0,82; 5,79]	0,13	-
			Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,001807 (df = 1) p = 0,9661				RB=2,13 [1,04; 4,36]	0,04
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy <u>leczenia</u> <u>podtrzymującego</u> [44]/ <u>podwójnie zamaskowanej</u> [37] wynosiła od 25 do 50%.	1200 mg	12 tygodni	[37]	22/86 [^] (25,6%*)	17/82 [^] (20,7%*)	RB=1,23 [0,71; 2,15]	0,46	-
			[44]	21*/61 (35%**)	9*/66 (14%**)	RB=2,52 [1,29; 5,07]	0,006	5 [3; 17]
			Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,476732 (df = 1) p = 0,1155				RB=1,66 [1,08; 2,55]	0,02
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy <u>leczenia</u> <u>podtrzymującego</u> [44]/ <u>podwójnie zamaskowanej</u> [37] wynosiła od 0 do 24% [44]/ 25% [37].	1200 mg	12 tygodni	[37]	22/86 [^] (25,6%*)	23/82 [^] (28,1%*)	RB=0,91 [0,55; 1,50]	0,72	-
			[44]	13*/61 (21%**)	25*/66 (39%**)	RB=0,56 [0,32; 0,98]	0,04	7 [4; 175]
			Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,551607 (df = 1) p = 0,2129				RB=0,74 [0,51; 1,07]	0,10

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Gabapentyna 1200 mg n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy <u>leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37]</u> .	1200 mg	12 tygodni	[37]	16/86 [^] (20,9%*)	30/82 [^] (36,6%*)	RR=0,51 [0,30; 0,85]	0,03	6 [4; 23]
			[44]	12*/61 (20%**)	25*/66 (38%**)	RR=0,52 [0,29; 0,92]	0,03	6 [4; 43]
			Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,002705 (df = 1) p = 0,9585			RR=0,51 [0,35; 0,76]	0,0009	6 [4; 13]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości odczytano z wykresu.

*** wartość p przepisano z publikacji.

[^] wyniki obliczono dla populacji ITT, a nie populacji PPA (tak jak przedstawiono w artykule [37]).

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie metaanalizy wyników badań [37] i [44], przedstawionej w powyższej tabeli widać, że **stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w odniesieniu do takich punktów końcowych jak:**

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] $p=0,01$; parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 10 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 12 tygodni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37],
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła więcej niż 75% $p=0,01$; parametr NNT wyniósł 21, co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 21 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstości napadów padaczkowych częściowych o ponad 75% w okresie 12 tygodni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37],
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wyniosła od 50 do 75% $p=0,04$; parametr NNT wyniósł 14, co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 14 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstości napadów padaczkowych częściowych od 50% do 75% w okresie 12 tygodni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37],
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła od 25 do 50% $p=0,02$; parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 9 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstości napadów padaczkowych częściowych od 25% do 50% w okresie 12 tygodni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37],
- odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] $p=0,0009$; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom zapobiegnie u 1 z nich wzrostowi częstości

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

napadów padaczkowych częściowych w okresie 12 tygodni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37].

Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic między stosowaniem w grupie badanej gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę i aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w grupie kontrolnej** odnośnie:

- odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła od 0 do 24% [44]/ 25% [37] ($p=0,10$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 25. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dobowej dawce 1800 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Grupa kontrolna Gabapentyna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT/NNH [CI 95%]*
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej.	1800 mg	12 tygodni	7/41 [^] (17,1%*)	5/82 [^] (6,1%*)	RB=2,80 [0,99; 7,89]	0,05	-
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej wynosiła więcej niż 75%.	1800 mg	12 tygodni	1/41 [^] (2,4%*)	0/82 [^] (0,0%*)	Peto OR=20,09 [0,31; 1283,97]	0,16	-
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej wynosiła od 50 do 75%.	1800 mg	12 tygodni	6/41 [^] (14,6%*)	5/82 [^] (6,1%*)	RB=2,40 [0,81; 7,00]	0,12	-
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej wynosiła od 25 do 50%.	1800 mg	12 tygodni	13/41 [^] (31,7%*)	17/82 [^] (20,7%*)	RB=1,53 [0,82; 2,78]	0,18	-
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej wynosiła od 0 do 25%, n/N (%).	1800 mg	12 tygodni	7/41 [^] (17,1%*)	23/82 [^] (28,1%*)	RB=0,61 [0,28; 1,24]	0,18	-

5.7. Analiza kliniczna stosowania retigabiny (Trobalit®) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)
 - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Grupa kontrolna Gabapentyna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT/NNH [CI 95%]*
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej.	1800 mg	12 tygodni	8/41 [^] (19,5%*)	30/82 [^] (36,6%*)	RR=0,53 [0,27; 1,01]	0,05	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] wyniki obliczono dla populacji ITT, a nie populacji PPA (tak jak przedstawiono w artykule [37]).

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczano za pomocą Peto OR.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników badania [37] przedstawionych w powyższej tabeli, **nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem w grupie badanej gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę a aktywnym placebo** (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w grupie kontrolnej** odnośnie żadnego z analizowanych punktów końcowych:

- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej ($p=0,05$),
- odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej wynosiła: więcej niż 75% ($p=0,16$); od 50 do 75% ($p=0,12$); od 25 do 50% ($p=0,18$); od 0-25% ($p=0,18$),
- odsetka pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej ($p=0,05$).

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

5.7.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania gabapentyny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

Tabela 26. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37], [44].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Gabapentyna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%]*
Wystąpienie działań niepożądanych (ogółem)	1200 mg	12 tygodni	[37]	55/86 (64,0%)	38/82 (46,3%)	1,38 [1,05; 1,85]	0,02	6 [4; 40]
		14 tygodni	[44]	38/61 (62%)	27/66 (41%)	1,52 [1,08; 2,18]	0,02	5 [3; 26]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,1848 (df = 1) p = 0,667						1,44 [1,15; 1,79]	0,001
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	1200 mg	12 tygodni	[37]	4/86 (4,7%*)	1/82 (1,2%)	3,81 [0,59; 25,13]	0,19	-
		14 tygodni	[44]	7/61 (11,5%*)^	4/66 (6%*)^^	1,89 [0,62; 5,83]	0,28	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,313053 (df = 1) p = 0,5758						2,30 [0,82; 6,43]	0,11

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Gabapentyna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%]*
Senność	1200 mg	12 tygodni	[37]	44/86 (51,2%)	17/82 (20,7%)	2,47 [1,57; 3,99]	<0,001	4 [3; 7]
		14 tygodni	[44]	9*/61 (14,8%)	3*/66 (4,5%)	3,25 [1,00; 10,74]	0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,1616 (df = 1) p = 0,6877					2,58 [1,66; 4,02]	<0,0001	5 [4; 8]
Zawroty głowy	1200 mg	12 tygodni	[37]	16/86 (18,6%)	4/82 (4,9%)	3,81 [1,41; 10,57]	0,01	8 [5; 24]
		14 tygodni	[44]	4*/61 (6,6%)	3*/66 (4,5%)	1,44 [0,37; 5,58]	0,62	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,13186 (df = 1) p = 0,2874					2,83 [1,23; 6,54]	0,02	12 [7; 42]
Ból głowy	1200 mg	12 tygodni	[37]	5/86 (5,8%)	4/82 (4,9%)	1,19 [0,36; 3,99]	0,79	-

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Gabapentyna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%]*
Podwójne widzenie	1200 mg	12 tygodni	[37]	4/86 (4,7%)	3/82 (3,7%)	1,27 [0,33; 4,96]	0,75	-
Nudności	1200 mg	12 tygodni	[37]	3/86 (3,5%)	1/82 (1,2%)	2,86 [0,42; 19,77]	0,33	-
Złe samopoczucie	1200 mg	12 tygodni	[37]	1/86 (1,2%)	3/82 (3,7%)	0,32 [0,05; 2,17]	0,29	-
Pogorszenie napadów padaczkowych	1200 mg	12 tygodni	[37]	0/86 (0,0%)	3/82 (3,7%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,23]	0,07	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ rezygnacje z powodu: zmęczenia i osłabienia pamięci, niskiego poziomu białych krwinek u pacjenta przyjmującego karbamazepinę, utraty mowy, osłabienia jednej strony ciała po napadzie drgawkowym, wymiotów i senności, wzrostu częstości napadów padaczkowych, łagodnej wysypki.

^^ rezygnacje z powodu: zmienionego stanu umysłu; stanu zmieszania, dziwnego zachowania, paranoi; napadów uogólnionych; złego samopoczucia.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczono za pomocą Peto OR.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie metaanalizy wyników badań [37] i [44], przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **ryzyko wystąpienia:**

- jakichkolwiek działań niepożądanych $p=0,001$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego w okresie 12-14 tygodni terapii,
- senności $p<0,0001$ parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 12-14 tygodni terapii,
- zawrotów głowy $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy w okresie 12-14 tygodni terapii.

Stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę jest równie bezpieczne jak podawanie aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do: rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (na podstawie badania metaanalizy badań [37] i [44]; $p>0,05$).

Na podstawie przedstawionych w powyższej tabeli wyników badania [37] stwierdzono, że **stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę jest równie bezpieczne** ($p>0,05$) **co aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **odnośnie takich działań niepożądanych** jak: ból głowy, podwójne widzenie, nudności, złe samopoczucie, pogorszenie napadów padaczkowych.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie pacjentów przyjmujących gabapentynę w dawce 1200 mg/dobę w badaniu [44] były: senność (14,8%), zmęczenie (13,1%), zawroty głowy (6,6%) i wzrost wagi (4,9%). Natomiast u pacjentów przyjmujących placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (9,1%), zawroty głowy (4,5%) i senność (4,5%). Większość działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub średnim nasileniem.

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)
 - porównanie pośrednie.

Tabela 27. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Grupa badana Gabapentyna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT/NNH [CI 95%]*
Wystąpienie działań niepożądanych (ogółem)	1800 mg	12 tygodni	27/41 (65,9%)	38/82 (46,3%)	1,42 [0,02; 1,95]	0,04	6 [3; 138]
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	1800 mg	12 tygodni	3/41 (7,3%)	1/82 (1,2%)	6,00 [0,88; 41,10]	0,07	-
Senność	1800 mg	12 tygodni	18/41 (43,9%)	17/82 (20,7%)	2,12 [1,22; 3,65]	0,008	5 [3; 17]
Zawroty głowy	1800 mg	12 tygodni	8/41 (19,5%)	4/82 (4,9%)	4,00 [1,35; 11,88]	0,01	7 [4; 31]
Ból głowy	1800 mg	12 tygodni	3/41 (7,3%)	4/82 (4,9%)	1,50 [0,39; 5,70]	0,58	-
Podwójne widzenie	1800 mg	12 tygodni	2/41 (4,9%)	3/82 (3,7%)	1,33 [0,27; 6,40]	0,75	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Grupa badana Gabapentyna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT/NNH [CI 95%]*
Nudności	1800 mg	12 tygodni	1/41 (2,4%)	1/82 (1,2%)	2,00 [0,21; 18,80]	0,62	-
Złe samopoczucie	1800 mg	12 tygodni	0/41 (0%)	3/82 (3,7%)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,45]	0,22	-
Pogorszenie napadów padaczkowych	1800 mg	12 tygodni	0/41 (0%)	3/82 (3,7%)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,45]	0,22	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczono za pomocą Peto OR.

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **ryzyko wystąpienia:**

- jakichkolwiek działań niepożądanych $p=0,04$; parametr NNH wyniósł 6, co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego w okresie 12 tygodni terapii,
- senności $p=0,008$; parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 12 tygodni terapii,
- zawrotów głowy $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy w okresie 12 tygodni terapii.

Stosowanie gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę jest równie bezpieczne jak aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:** rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, bólu głowy, podwójnego widzenia, nudności, złego samopoczucia, pogorszenia się napadów padaczkowych ($p>0,05$).

5.7.3. Podsumowanie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, nie udało się zidentyfikować badań o najwyższej wiarygodności, dotyczących bezpośredniego porównania retygabiny z gabapentyną. Nie udało się również odnaleźć badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego tych dwóch substancji aktywnych. W związku z powyższym, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako wspólnego komparatora, jednak odstąpiono od tego porównania ze względu na różnice w wieku pacjentów oraz liczbie napadów padaczkowych występujących w ciągu miesiąca w czasie fazy wstępnej badania.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę z

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

aktywnym placebo na podstawie metaanalizy badań [37], [44] oraz gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę z aktywnym placebo na podstawie badania [37].

Wykazano, że **stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę jest istotnie bardziej skuteczne od podania aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie takich punktów końcowych, jak:

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych do fazy leczenia podtrzymującego/ podwójnie zamaskowanej dla ($p=0,01$),
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych do fazy leczenia podtrzymującego/ podwójnie zamaskowanej wynosiła więcej niż 75% ($p=0,01$),
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów wynosiła od 50 do 75% ($p=0,04$),
- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów wynosiła od 25 do 50% ($p=0,04$),
- mniejszy odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych ($p=0,0009$).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę a aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) odnośnie odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła od 0 do 24% [44]/ 25% [37] ($p=0,10$) oraz między podawaniem gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę i aktywnego placebo [37] odnośnie wszystkich analizowanych punktów końcowych ($p>0,05$; tych samych co dla dawki 1200 mg/dobę).

Stosowanie gabapentyny w dobowych dawkach 1200 mg lub 1800 mg w miejsce aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **nie zwiększa istotnie ryzyka** przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych ($p>0,05$).

U pacjentów przyjmujących gabapentynę w dobowej dawce 1200 mg zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej

5.7. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem gabapentyny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia**: jakichkolwiek działań niepożądanych, senności i zawrotów głowy ($p < 0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną gabapentyną w dawce 1200 mg/dobę, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w odniesieniu do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: ból głowy, podwójne widzenie, nudności, złe samopoczucie, pogorszenie napadów padaczkowych ($p > 0,05$).

U pacjentów przyjmujących gabapentynę w dobowej dawce 1800 mg zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia**: jakichkolwiek działań niepożądanych, senności i zawrotów głowy ($p < 0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną gabapentyną w dawce 1800 mg/dobę, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w zakresie wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: ból głowy, podwójne widzenie, nudności, złe samopoczucie, pogorszenie napadów padaczkowych ($p > 0,05$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.8. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z lewetiracetamem jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (Aneks).

Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, w których porównywano bezpośrednio zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z podaniem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, umożliwiających porównanie pośrednie retygabiny z lewetiracetamem w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny z lewetiracetamem, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej: badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie retygabiny z innymi komparatorami, ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których stosowano retygabinę jako terapię wspomagającą w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia). Z tego względu wybrano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z lewetiracetamem.

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdz. 2.4.), do analizy klinicznej zakwalifikowano 13 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 18: pełnotekstowych publikacjach i abstraktach konferencyjnych, porównujących zastosowanie lewetiracetamu względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [46], [47], [48], [49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[57], [58]-[59], [60], [63], [64]-[65].

Spśród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań, wykluczono próby kliniczne przedstawione jedynie w formie doniesień konferencyjnych lub abstraktów, ponieważ nie zawierały one dokładnych definicji analizowanych punktów końcowych oraz istotnych informacji dotyczących liczby leków przyjmowanych przez pacjentów w ramach terapii wspomagającej, liczby napadów padaczkowych występujących w fazie wstępnej, a wskazujących na nasilenie choroby oraz innych istotnych danych. Wykluczone badanie to: [63].

Pozostałe badania opisano w pełnotekstowych publikacjach. Badania: [47], [48], [49], [51]-[52], [54], [60] wykluczono z porównania pośredniego, ponieważ nie spełniały założonych kryteriów,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

zdefiniowanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przy wykorzystaniu wspólnego komparatora aktywnego placebo, rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie (pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną - napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez, średnia liczba napadów padaczkowych częściowych w miesiącu ≥ 4 , wiek pacjentów powyżej 16 roku życia, liczba przyjmowanych dodatkowo leków padaczkowych od 1 do 3, istnienie wspólnych punktów końcowych identycznie zdefiniowanych) z następujących powodów (szczegółowe opisy Aneks):

- Średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu: [49] (≥ 2 napadów w czasie 4 tygodni), [51]-[52] (≥ 4 napady w czasie 24 tygodni), [47] (≥ 4 napadów czasie 8 tygodni),
- liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3: [49] (1 dodatkowy lek przeciwpadaczkowy),
- małych grup badawczych: grupy badawcze poniżej 20 osób [54], grupy badawcze poniżej 30 osób [48],
- bardzo krótkiego czasu trwania leczenia: 7 dni [60],
- zastosowania lewetiracetamu o przedłużonym uwalnianiu [64]-[65].

Jedynie badania: [46], [48], [50], [53], [55]-[57], [58]-[59], opisane w pełnotekstowych publikacjach, spełniały wymagane kryteria dotyczące metod badań:

- [46]: 16-70 lat, 1-2 dodatkowe leki (patrz Aneks, ≥ 12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawkach: 1000 mg/dobę i 3000 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym,
- [48]: 16-70 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawce: 3000 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym (małe grupy badawcze: $n=28$ osób w ramieniu),
- [50]: 16-70 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 8 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawce: 3000 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym,
- [53]: 16-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawkach: 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie naprzemiennym,
- [55]-[57]: 16-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawkach: 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę, 8-12 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym,

- [58]-[59]: 16-70 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawkach: 1000 mg/dobę i 3000 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym.

W badaniu [46] wyniki skuteczności przedstawiono dla ostatnich 14 tygodni (z 18 tygodni) leczenia w fazie podwójnie zamaskowanej, lecz okres ten nie był tożsamy ani z fazą podtrzymującą (trwającą ostatnie 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej) ani z fazą podwójnie zamaskowaną. W związku z różnicami w przedstawieniu wyników między badaniem [46], a badaniami porównującymi retygabinę z aktywnym placebo: badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20] (wyniki podano dla fazy podwójnie zamaskowanej lub fazy podtrzymującej), oraz między badaniem [46], a pozostałymi badaniami porównującymi lewetiracetam z aktywnym placebo: [50] (wyniki podano dla fazy podtrzymującej) i [53], [55]-[57], [58]-[59] (wyniki podano dla fazy podwójnie zamaskowanej), badanie [46] wykluczono porównania pośredniego między retygabiną a lewetiracetamem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Po stronie badań porównujących retygabinę względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), były dwie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: w oparciu o pojedyncze badania oraz w oparciu o metaanalizę badań dla danej dawki leku.

W celu zapewnienia jak największej wiarygodności porównania pośredniego, w pierwszej kolejności poszukiwano badań porównujących lewetiracetam z aktywnym placebo, w których analizowana populacja pacjentów i metody przeprowadzenia badań były identyczne, jak w poszczególnych badaniach porównujących retygabinę względem aktywnego placebo (patrz Aneks). Zwracano uwagę głównie na następujące aspekty:

- możliwość redukcji dawki leku,
- liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych,
- punktacja w skali *Jadad*,
- wiek populacji,
- kryteria wykluczenia z badań,
- możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych.

W oparciu o powyższe kryteria, zdecydowano się porównać pośrednio badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17] (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę vs aktywne placebo) z badaniem [50] (lewetiracetam w dawce 3000 mg/dobę vs aktywne placebo). W obu badaniach

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

analizowano populację pacjentów w wieku od 16 do 70 lat z padaczką lekooporną (napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez), u których zaobserwowano co najmniej 8 napadów padaczkowych w czasie 8 tygodni fazy wstępnej badania, pomimo przyjmowania 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. W badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] dopuszczano redukcję dawki leku maksymalnie o 200 mg/dobę, a w badaniu [50] dopuszczano zmniejszenie dawki do 2000 mg/dobę. Oba badania cechowały się podobną wielkością badanych grup (około 100 osób) oraz wyjściową charakterystyką populacji. W badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] brało udział około 93-99% pacjentów rasy białej, natomiast w badaniu [50] brało udział 100% pacjentów narodowości chińskiej (rasa żółta), jednak porównanie farmakokinetyki leku u pacjentów z Chin oraz Japonii z pacjentami z krajów zachodnich nie wykazało różnic związanych z przynależnością etniczną, sugerując porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa w różnych grupach etnicznych [50]. Z kolei, badanie [48] jest bardzo podobne do badania [50] pod względem metod badawczych (pacjenci narodowości chińskiej, wiek pacjentów: 16-70 lat, liczba przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych: 1-2, >4 napady padaczkowe miesięcznie w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej badania, 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, podawanie lewetiracetamu w dobowej dawce 3000 mg lub aktywne placebo). W badaniu [50] poszczególne grupy badawcze liczyły jednak ponad 100 osób, a w badaniu [48] poniżej 30 osób. Tak mała liczebność grup może mieć wpływ na rozkład czynników zakłócających przy randomizacji, więc ostatecznie w celu przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną w dawce dobowej 600 mg, 900 mg i 1200 mg [1]-[3], [15], [16], [17], a lewetiracetamem w dawce 3000 mg, wybrano tylko badanie [50].

Nie udało się odnaleźć badań, w których porównywano lewetiracetam w dawce 1000 mg/dobę oraz 2000 mg/dobę z aktywnym placebo, w których zarówno populacja, jak i metody badania byłyby homogeniczne z jednym z badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). W związku z tym, w dalszej kolejności badano przydatność wybranych badań porównujących lewetiracetam z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) do porównania pośredniego, w oparciu o metaanalizę badań porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo dla danej dawki leku.

Przeprowadzenie metaanalizy badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) rozszerzyło analizowaną populację i pozwoliło na poszukiwanie badań do porównania pośredniego w oparciu o łagodniejsze kryteria włączenia.

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Kryteria włączenia badań do porównania pośredniego (patrz Aneks), w oparciu o metaanalizę wyników badań porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), obejmowały:

- punktację w skali *Jadad*: od 2 do 5,
- wiek populacji: 16-75 lat,
- liczbę napadów częściowych w fazie początkowej ≥ 1 napad tygodniowo,
- możliwość redukcji dawki leku lub brak możliwości redukcji dawki leku,
- liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych: 1-2 lub 1-3,
- kryteria wykluczenia z badań,
- możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych.

W oparciu o powyższe kryteria, zdecydowano się porównać pośrednio metaanalizę badań: 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę) oraz metaanalizę badań: 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20] (retygabina w dawce 1200 mg/dobę vs aktywne placebo) z metaanalizą badań [53], [55]-[57], [58]-[59] (lewetiracetam w dawce 1000 mg/dobę vs aktywne placebo) oraz z metaanalizą badań [53], [55]-[57] (lewetiracetam w dawce 2000 mg/dobę vs aktywne placebo). Szczegółowa charakterystyka zmetaanalizowanych populacji znajduje się w Aneksie.

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

Tabela 28. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie lewetiracetamu z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [50], [53], [55]-[57], [58]-[59].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena <i>Jadad</i>	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania**	Opublikowane
[50]	IIA	2004 - 2005	3	6 ośrodków w Chinach	UCB Pharma SA.	<i>Superiority</i>	Tak
[53]	IIA	1993 - 1995	4	61 ośrodków w Europie (Belgia, Francja, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania)	Nie podano	<i>Superiority</i>	Tak
[55]-[57]	IIA	2000**	3	61 ośrodków w Europie (Belgia,	UCB Pharma	<i>Superiority</i>	Tak

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

				Francja, Niemcy, Luksemburg, Szwajcaria, Wielka Brytania)			
[58]-[59]	IIA	1994 - 1996	4	61 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	UCB	<i>Superiority</i>	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

** Data publikacji wyników badania, nie podano w jakich latach prowadzono badanie.

5.9.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Skuteczność kliniczną stosowania lewetiracetamu względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) przedstawiono w oparciu o wyniki badań: [50], [53], [55]-[57], [58]-[59]. Przedstawiono wyniki porównania lewetiracetamu względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla:

- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego: dla lewetiracetamu w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57], [58]-[59]), 2000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57]) oraz podwójnie zamaskowanego: dla lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę [50],
- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla lewetiracetamu w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57], [58]-[59]) i 2000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57]),
- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego dla lewetiracetamu w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57], [58]-[59]) i 2000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57]) oraz w fazie leczenia podwójnie zamaskowanego dla lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę [50].

Przedstawienie wyników dla fazy podtrzymującej w przypadku stosowania lewetiracetamu w dawkach 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę lub dla całego okresu podwójnie zamaskowanego w przypadku stosowania lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę było spowodowane dostępnością danych w publikacjach źródłowych [50], [53], [55]-[57], [58]-[59].

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

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]), a lewetiracetamem w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57], [58]-[59]) i 2000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57]) lub podwójnie zamaskowanego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę (Badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17]), a lewetiracetamem w dawce 3000 mg/dobę [50],
- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16]), a lewetiracetamem w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57], [58]-[59]) i 2000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57]),
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]), a lewetiracetamem w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57], [58]-[59]) i 2000 mg/dobę (metaanaliza [53], [55]-[57]) lub podwójnie zamaskowanego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę (Badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17]), a lewetiracetamem w dawce 3000 mg/dobę [50].

Wszystkie wyniki dotyczące porównania lewetiracetamu w dobowych dawkach 1000 mg i 2000 mg z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla fazy podtrzymującej (na podstawie prób klinicznych [53], [55]-[57], [58]-[59]), przedstawiono dla populacji, która ukończyła fazę wymuszonego zwiększania dawki leku i rozpoczęła fazę podtrzymującą. Wszystkie wyniki

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

dotyczące porównania lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla fazy podwójnie zamaskowanej przedstawiono dla zrandomizowanej populacji pacjentów (na podstawie próby klinicznej [50]).

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal®) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

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

Tabela 29. Analiza skuteczności klinicznej lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej [50], [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> .	1000 mg	12 tygodni	[53]	48/183 (26,2%)	21/172 (12,2%)	2,15 [1,36; 3,43]	0,0009	8 [5; 17]
		12 tygodni	[55]	23*/101 (22,8%)	11*/106 (10,4%)	2,19 [1,15; 4,24]	0,019** 0,016*	9 [5; 43]
		14 tygodni	[58]	31/94 (33,0%)	10/93 (10,8%)	3,07 [1,64; 5,88]	0,0002	5 [3; 10]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,820469 (df = 2) P = 0,6635					2,38 [1,71; 3,31]	<0,0001
	2000 mg	12 tygodni	[53]	60/175 (34,3%)	21/172 (12,2%)	2,81 [1,81; 4,41]	<0,0001	5 [4; 8]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
		12 tygodni	[55]	30*/95 (31,6%)	11*/106 (10,4%)	3,04 [1,65; 5,72]	<0,001** 0,0002*	5 [4; 10]
Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,041096 (df = 1) P = 0,8394						2,89 [2,00; 4,16]	<0,0001	5 [4; 7]
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .	3000 mg	16 tygodni	[50]	57*/102 (55,9%)	26*/100 (26,0%)	2,15 [1,50; 3,15]	<0,0001	4 [3; 7]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartość p przepisano z publikacji.

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki badań [50], [53], [55], [58] oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że **lewetiracetam jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w zakresie odsetka odpowiedzi**, czyli proporcji pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości napadów padaczkowych, w dawkach:

- lewetiracetam 1000 mg/dobę (metaanaliza badań [53], [55], [58]) $p < 0,0001$; parametr NNT wyniósł 7 co oznacza, że podanie lewetiracetamu w dawce 1000 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych w okresie 12-14 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- lewetiracetam 2000 mg/dobę (metaanaliza badań [53], [55]) $p < 0,0001$; parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie lewetiracetamu w dawce 2000 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- lewetiracetam 3000 mg/dobę badanie [50] $p < 0,0001$; parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 4 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych w okresie 16 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.

Tabela 30. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej - porównanie pośrednie przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywne placebo [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , RB [95% CI]	1,52 [0,82; 2,84]* p=0,184	2,38 [1,71; 3,31]* p<0,0001	0,22
	0,64 [0,32; 1,30]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , RB [95% CI]	1,52 [0,82; 2,84]* p=0,184	2,89 [2,00; 4,16]* p<0,0001	0,08

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	0,53 [0,26; 1,09]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Odsetek odpowiedzi,</u> RB [95% CI]	1,49 [0,84; 2,67]* p=0,189	2,15 [1,50; 3,15]* p<0,0001	0,30
	0,69 [0,35; 1,39]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Odsetek odpowiedzi,</u> RB [95% CI]	2,13 [1,60; 2,82]* p<0,0001	2,38 [1,71; 3,31]* p<0,0001	0,59
	0,86 [0,50; 1,49]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Odsetek odpowiedzi,</u> RB [95% CI]	2,13 [1,60; 2,82]* p<0,0001	2,89 [2,00; 4,16]* p<0,0001	0,23
	0,71 [0,40; 1,25]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Odsetek odpowiedzi,</u> RB [95% CI]	2,02 [1,18; 3,51]* p=0,008	2,15 [1,50; 3,15]* p<0,0001	0,86
	0,94 [0,48; 1,83]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Odsetek odpowiedzi,</u> RB [95% CI]	2,12 [1,60; 2,80]* p<0,0001	2,38 [1,71; 3,31]* p<0,0001	0,59
	0,87 [0,51; 1,46]		

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
Odsetek odpowiedzi, RB [95% CI]	2,12 [1,60; 2,80]* p<0,0001	2,89 [2,00; 4,16]* p<0,0001	0,24
	0,71 [0,41; 1,23]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
Odsetek odpowiedzi, RB [95% CI]	2,11 [1,25; 3,63]* p=0,001	2,15 [1,50; 3,15]* p<0,0001	0,96
	0,98 [0,51; 1,89]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lewetiracetam vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne, co podawanie lewetiracetamu** odnośnie korzyści względnej odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.9.1.2. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów wynosiła od 75 do 100%

Tabela 31. Analiza skuteczności klinicznej lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 75 do 100% [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywnego placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 75 do 100% .*	1000 mg	12 tygodni	[53]	25/183 (13,7%)	7/172 (4,0%)	3,36 [1,53; 7,44]	0,002	11 [7; 26]
		12 tygodni	[55]	11*/101 (10,9%)	4*/106 (3,7%)	2,89 [1,01; 8,39]	0,03** <0,05*	15 [7; 2611]
		14 tygodni	[58]	12/94 (12,8%)	1/93 (1,1%)	11,87 [2,05; 70,55]	0,002	9 [5; 20]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,584483 (df = 2) P = 0,4528			3,91 [2,11; 7,24]	<0,0001	11 [8; 18]	
	2000 mg	12 tygodni	[53]	35/175 (20,0%)	7/172 (4,0%)	4,91 [2,31; 10,62]	<0,0001	7 [5; 11]
		12 tygodni	[55]	16*/95 (16,8%)	4*/106 (3,7%)	4,46 [1,64; 12,41]	0,001** 0,002*	8 [5; 20]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,020514 (df = 1) P = 0,8861			4,76 [2,53; 8,94]	<0,0001	7 [5; 11]	

* obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartość p przepisano z publikacji.

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy badań [53], [55], [58] świadczą o tym, że **lewetiracetam jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie parametru korzyść względna dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wynosi od 75% do 100%, we wszystkich dawkach, które przeanalizowano:

- lewetiracetam 1000 mg/dobę (metaanaliza badań [53], [55], [58]) $p < 0,0001$; parametr NNT wyniósł 11 co oznacza, że podanie lewetiracetamu w dawce 1000 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 11 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstości napadów padaczkowych od 75% do 100% w okresie 12-14 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- lewetiracetam 2000 mg/dobę (metaanaliza badań [53], [55]) $p < 0,0001$; parametr NNT wyniósł 7 co oznacza, że podanie lewetiracetamu w dawce 2000 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich redukcję częstości napadów padaczkowych od 75% do 100% w okresie 12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego.

Tabela 32. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 75% do 100% - porównanie pośrednie przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywne placebo [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
Odsetek pacjentów z 75% do 100% redukcją częstości napadów padaczkowych, RB [95% CI]	2,00 [1,19; 3,37]* p=0,009	3,91 [2,11; 7,24]* p<0,0001	0,17
	0,53 [0,21; 1,31]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
Odsetek pacjentów z 75% do 100% redukcją częstości napadów padaczkowych, RB [95% CI]	2,00 [1,19; 3,37]* p=0,009	4,76 [2,53; 8,94]* p<0,0001	>0,05
	0,40 [0,16; 1,00]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
Odsetek pacjentów z 75% do 100% redukcją częstości napadów padaczkowych,	2,40 [1,44; 3,99]* p=0,001	3,91 [2,11; 7,24]* p<0,0001	0,32

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy grupami
RB [95% CI]	0,64 [0,26; 1,53]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15], i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Odsetek pacjentów z 75% do 100% redukcją</u> częstości napadów padaczkowych, RB [95% CI]	2,40 [1,44; 3,99]* p=0,001	4,76 [2,53; 8,94]* p<0,0001	0,11
	0,48 [0,20; 1,17]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Odsetek pacjentów z 75% do 100% redukcją</u> częstości napadów padaczkowych, RB [95% CI]	2,90 [1,82; 4,62]* p<0,0001	3,91 [2,11; 7,24]* p<0,0001	0,57
	0,80 [0,37; 1,74]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Odsetek pacjentów z 75% do 100% redukcją</u> częstości napadów padaczkowych, RB [95% CI]	2,90 [1,82; 4,62]* p<0,0001	4,76 [2,53; 8,94]* p<0,0001	0,21
	0,61 [0,28; 1,33]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lewetiracetam vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacząco się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że stosowanie **retygabiny jest równie skuteczne** ($p > 0,05$) **co podawanie lewetiracetamu** odnośnie korzyści względnej odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę.

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

5.9.1.3. Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe

Tabela 33. Analiza skuteczności klinicznej lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej [50], [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występowały napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> .	1000 mg	12 tygodni	[53]	10/183 (5,5%)	2/172 (1,2%)	4,70 [1,18; 18,92]	0,03	24 [12; 156]
		12 tygodni	[55]	5/101 (5,0%)	1/106 (0,9%)	5,25 [0,83; 33,60]	0,09	-
		14 tygodni	[58]	3/94 (3,2%)	0/93 (0,0%)	Peto OR=7,47 [0,77; 72,71]	0,08	-
		Metaanaliza (pooled odds ratio) Cochran Q = 0,289119 (df = 2) P = 0,8654					Peto OR=4,24 [1,78; 10,09]	0,001
	2000 mg	12 tygodni	[53]	10/175 (5,7%)	2/172 (1,2%)	4,91 [1,23; 19,78]	0,02	22 [11; 121]
		12 tygodni	[55]	2/95 (2,0%)	1/106 (0,9%)	2,23 [0,30; 16,89]	0,50	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,303904 (df = 1) P = 0,5814						4,06 [1,15; 14,31]	0,02	30 [16; 140]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występowały napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .	3000 mg	16 tygodni	[50]	11/102 (10,8%)	2/100 (2,0%)	5,39 [1,39; 21,38]	0,01	12 [7; 43]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanaliz i pojedynczych badań świadczą o tym, że **lewetiracetam jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), w zakresie korzyści względnej odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe, w dawce:

- 1000 mg/dobę (metaanaliza badań [53], [55], [58]) $p=0,001$; parametr NNT wyniósł 26 co oznacza, że podanie lewetiracetamu w dawce 1000 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 26 pacjentom spowoduje, że 1 z nich będzie wolny od napadów padaczkowych w okresie 12-14 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- 2000 mg/dobę (metaanaliza badań [53], [55]) $p=0,02$; parametr NNT wyniósł 30 co oznacza, że podanie lewetiracetamu w dawce 2000 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 30 pacjentom spowoduje, że 1 z nich będzie wolny od napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- 3000 mg/dobę (badanie [50]) $p=0,01$; parametr NNT wyniósł 12 co oznacza, że podanie lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje, że 1 z nich będzie wolny od napadów padaczkowych w okresie 16 tygodni fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.

Tabela 34. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej - porównanie pośrednie przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB/Peto OR [95% CI]	1,39 [0,45; 4,29]* $p=0,566$	Peto OR=4,24 [1,78; 10,09]* $p=0,001$	0,13
	Peto OR=0,33 [0,08; 1,39]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe	1,39 [0,45; 4,29]* $p=0,566$	4,06 [1,15; 14,31]* $p=0,02$	0,26

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
RB [95% CI]	0,34 [0,05; 2,23]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę (Badanie [50])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB [95% CI]	1,93 [0,43; 8,92]* p=0,683	5,39 [1,39; 21,38]* p=0,01	0,37
	0,36 [0,04; 3,36]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB/Peto OR [95% CI]	2,37 [0,84; 6,69]* p=0,103	Peto OR=4,24 [1,78; 10,09]* p=0,001	0,38
	Peto OR=0,55 [0,15; 2,08]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB [95% CI]	2,37 [0,84; 6,69]* p=0,103	4,06 [1,15; 14,31]* p=0,02	0,51
	0,57 [0,11; 3,02]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę (Badanie [50])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB [95% CI]	2,02 [0,44; 9,29]* p=0,444	5,39 [1,39; 21,38]* p=0,01	0,39
	0,37 [0,04; 3,50]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB/Peto OR [95% CI]	3,45 [1,28; 9,30]* p=0,015	Peto OR=4,24 [1,78; 10,09]* p=0,001	0,70
	Peto OR=0,78 [0,22; 2,73]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB [95% CI]	3,45 [1,28; 9,30]* p=0,015	4,06 [1,15; 14,31]* p=0,02	0,83
	0,84 [0,17; 4,24]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę (Badanie [50])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB [95% CI]	3,17 [0,77; 13,24]* p=0,175	5,39 [1,39; 21,38]* p=0,01	0,63
	0,59 [0,07; 5,01]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lewetiracetam vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne ($p > 0,05$) co podawanie lewetiracetamu** odnośnie korzyści względnej odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.9.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania retygabiny (Trobal®) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Tabela 35. Analiza profilu bezpieczeństwa lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych, dla których istniała możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego [50], [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****	NNH [CI 95%]*
Poważne działania niepożądane	1000 mg	16 tygodni	[53]	23/200 (11,5%)	23/200 (11,5%)	1,00 [0,58; 1,71]	1,00	-
		16 tygodni	[55]	2/106 (1,9%)	3/112 (2,7%)	0,70 [0,14; 3,46]	0,70	-
		16 tygodni	[58]^	7/98 (7,1%)	10/95 (10,5%)	0,68 [0,28; 1,65]	0,41	-
		Metaanaliza (fixed effects) [53], [55], [58] Cochran Q = 0,575292 (df = 2) P = 0,75					0,89 [0,56; 1,39]	0,60
	2000 mg	16 tygodni	[53]	25*/202 (12,4%)	23*/200 (11,5%)	1,08 [0,64; 1,82]	0,79	-

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetyracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetyracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****	NNH [CI 95%]*
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	3000 mg	16 tygodni	[50]	3/103 (2,9%)	2/103 (1,9%)	1,50 [0,31; 7,40]	0,65	-
	1000 mg	16 tygodni	[53]	14/200 (7%)*	16/200 (8,0%)*	0,88 [0,44; 1,72]	0,70	-
		16 tygodni	[55]	8/106 (7,5%)	6/112 (5,4%)	1,41 [0,53; 3,78]	0,51	-
		18 tygodni	[58]	6/98 (6,1%)*	5/95 (5,3%)*	1,16 [0,39; 3,49]	0,80	-
		Metaanaliza (fixed effects) [53], [55], [58] Cochran Q = 0,614113 (df = 2) P = 0,7356				1,05 [0,63; 1,74]	0,87	-
	2000 mg	16 tygodni	[53]	26/202 (12,9)*	16/200 (8)*	1,61 [0,90; 2,89]	0,11	-
		16 tygodni	[55]	15/106 (14,2)	6/112 (5,4)	2,64 [1,10; 6,40]	0,04	12 [6; 101]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****	NNH [CI 95%]*
		Metaanaliza (fixed effects) [55], [58] Cochran Q = 0,805007 (df = 1) P = 0,3696				1,88 [1,15; 3,08]	0,01	16 [9; 66]
	3000 mg	16 tygodni	[50]	0/103 (0,0%)	2/103 (1,9%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,16]	0,16	-
Ból głowy	1000 mg	16 tygodni	[55]	14/106 (13,2%)	10/112 (8,9%)	1,48 [0,70; 3,14]	0,32	-
		18 tygodni	[58]	21/98 (21,4%)	19/95 (20,0%)	1,07 [0,62; 1,85]	0,81	-
		Metaanaliza (fixed effects) [55], [58] Cochran Q = 0,449106 (df = 1) P = 0,5028				1,21 [0,77; 1,89]	0,41	-
	2000 mg	16 tygodni	[55]	17/106 (16,0%)	10/112 (8,9%)	1,80 [0,88; 3,70]	0,12	-
	3000 mg	16 tygodni	[50]	4/103 (3,9%)	9/103 (8,7%)	0,44 [0,15; 1,31]	0,17	-

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****	NNH [CI 95%]*
Senność	1000 mg	16 tygodni	[55]	10/106 (9,4%)	5/112 (4,5)	2,11 [0,78; 5,76]	0,16	-
		18 tygodni	[58]	20/98 (20,4%)	13/95 (13,7%)	1,49 [0,80; 2,81]	0,22	-
		Metaanaliza (fixed effects) [55], [58] Cochran Q = 0,314737 (df = 1) P = 0,5748				1,66 [0,96; 2,86]	0,07	-
	2000 mg	16 tygodni	[55]	12/106 (11,3%)	5/112 (4,5%)	2,54 [0,97; 6,73]	0,07	-
	3000 mg	16 tygodni	[50]	18/103 (17,5%)	18/103 (17,5%)	1,00 [0,56; 1,80]	1,00	-
Zawroty głowy	1000 mg	16 tygodni	[55]	5/106 (4,7%)	4/112 (3,6%)	1,32 [0,39; 4,44]	0,67	-
		18 tygodni	[58]	17/98 (17,3%)	7/95 (7,4%)	2,35 [1,06; 5,34]	0,04	11 [6; 147]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****	NNH [CI 95%]*
		Metaanaliza (fixed effects) [55], [58] Cochran Q = 0,545414 (df = 1) P = 0,4602				1,99 [0,99; 3,98]	0,05	-
	2000 mg	16 tygodni	[55]	7/106 (6,6%)	4/112 (3,6%)	1,85 [0,60; 5,78]	0,32	-
	3000 mg	16 tygodni	[50]	8/103 (7,8%)	14/103 (13,6%)	0,57 [0,25; 1,27]	0,18	-
Astenia	1000 mg	16 tygodni	[55]	8/106 (7,5%)	9/112 (8,0%)	0,94 [0,39; 2,27]	0,89	-
		18 tygodni	[58]	16/98 (16,3%)	11/95 (11,6%)	1,41 [0,70; 2,85]	0,34	-
		Metaanaliza (fixed effects) [55], [58] Cochran Q = 0,471419 (df = 1) P = 0,4923				1,20 [0,69; 2,11]	0,52	-
	2000 mg	16 tygodni	[55]	14/106 (13,2%)	9/112 (8%)	1,64 [0,76; 3,58]	0,25	-

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lewetiracetam n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami****	NNH [CI 95%]*
Nudności	1000 mg	16 tygodni	[55]	6/106 (5,7%)	5/112 (4,5%)	1,27 [0,42; 3,81]	0,69	
	2000 mg	16 tygodni	[55]	3/106 (2,8%)	5/112 (4,5%)	0,63 [0,17; 2,34]	0,52	-
Infekcje dróg moczowych	1000 mg	16 tygodni	[55]	1/106 (0,9%)	6/112 (5,4%)	0,18 [0,03; 1,09]	0,07	-
	2000 mg	16 tygodni	[55]	1/106 (0,9%)	6/112 (5,4%)	0,18 [0,03; 1,09]	0,07	-

^ Poważne działania niepożądane definiowane jako działania niepożądane powodujące: zgon, zagrażające życiu, prowadzące do trwałego lub poważnego inwalidztwa lub obezwładnienia; które przyczyniają się do przedłużenia hospitalizacji; związane z wadami wrodzonymi, nowotworem, przypadkowym lub świadomym przedawkowaniem.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczano za pomocą Peto OR.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawiony w powyższej tabeli wynik metaanalizy badań świadczy o tym, że podanie **lewetiracetamu w dawce 2000 mg/dobę związane jest z istotnie większym niż w przypadku aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) ryzykiem:

- rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (metaanaliza badań [53], [55]) $p=0,01$; parametr NNT wyniósł 16, co oznacza, że podanie lewetiracetamu w dawce 2000 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 16 pacjentom spowoduje u 1 z nich rezygnację z leczenia z powodu działań niepożądanych w okresie 16 tygodni terapii.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między grupą otrzymującą lewetiracetam w dawce 1000 mg/dobę a grupą otrzymującą aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych: poważne działania niepożądane (metaanaliza badań [53], [55], [58]), rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (metaanaliza badań [53], [55], [58]), ból głowy (metaanaliza badań [55], [58]), senność (metaanaliza badań [55], [58]), zawroty głowy (metaanaliza badań [55], [58]), astenia (metaanaliza badań [55], [58]), nudności (badanie [55]), infekcje dróg moczowych (badanie [55]).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między grupą otrzymującą lewetiracetam w dawce 2000 mg/dobę a grupą otrzymującą aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych: poważne działania niepożądane (badanie [53]), ból głowy, senność, zawroty głowy, astenia, nudności, infekcje dróg moczowych (badanie [55]).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między grupą otrzymującą lewetiracetam w dawce 3000 mg/dobę a grupą otrzymującą aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych: poważne działania niepożądane, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, ból głowy, senność, zawroty głowy (badanie [50]).

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Tabela 36. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,43 [0,76; 2,70]* p=0,27	0,89 [0,56; 1,39]* p=0,60	0,31
	1,55 [0,66; 3,62]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [53]			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,43 [0,76; 2,70]* p=0,27	1,08 [0,64; 1,82]* p=0,79	0,57
	1,30 [0,54; 3,16]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	0,96 [0,39; 2,38]* p=0,93	1,50 [0,31; 7,40]* p=0,65	0,66
	0,64 [0,09; 4,74]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	0,94 [0,18; 4,79]* p=0,94	0,89 [0,56; 1,39]* p=0,60	0,99
	1,03 [0,19; 5,64]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [53]			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	0,94 [0,18; 4,79]* p=0,94	1,08 [0,64; 1,82]* p=0,79	0,87

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
	0,87 [0,16; 4,83]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	0,38 [0,11; 1,27]* p=0,13	1,50 [0,31; 7,40]* p=0,65	0,22
	0,25 [0,03; 2,26]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,73 [0,97; 3,10]* p=0,07	0,89 [0,56; 1,39]* p=0,60	0,16
	1,86 [0,79; 4,37]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [53]			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,73 [0,97; 3,10]* p=0,07	1,08 [0,64; 1,82]* p=0,79	0,33
	1,56 [0,64; 3,81]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,13 [0,48; 2,69]* p=0,79	1,50 [0,31; 7,40]* p=0,65	0,78
	0,75 [0,10; 5,46]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lewetiracetam vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie retygabiny istotnie jest równie bezpieczne ($p > 0,05$) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych względem lewetiracetamu** dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę.

Tabela 37. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5], [8], [50], [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	1,80 [1,15; 2,82]* p=0,01	1,05 [0,63; 1,74]* p=0,87	0,12
	1,71 [0,86; 3,40]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	1,80 [1,15; 2,82]* p=0,01	1,88 [1,15; 3,08]* p=0,01	0,94
	0,97 [0,50; 1,91]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR/Peto OR [95% CI]	1,36 [0,70; 2,67]* p=0,38	Peto OR=0,13 [0,01; 2,16]* p=0,16	0,11
	Peto OR=10,64 [0,59; 191,10]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	2,52 [1,65; 3,85]* p<0,0001	1,05 [0,63; 1,74]* p=0,87	0,07
	2,26 [0,94; 5,41]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	2,52 [1,65; 3,85]* p<0,0001	1,88 [1,15; 3,08]* p=0,01	0,57
	1,29 [0,54; 3,04]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR/Peto OR [95% CI]	1,60 [0,84; 3,09]* p=0,16	Peto OR=0,13 [0,01; 2,16]* p=0,16	0,08
	Peto OR=12,92 [0,72; 230,71]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	2,74 [1,80; 4,17]* p<0,0001	1,05 [0,63; 1,74]* p=0,87	0,005
	2,61 [1,35; 5,07]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	2,74 [1,80; 4,17]* p<0,0001	1,88 [1,15; 3,08]* p=0,01	0,23
	1,49 [0,78; 2,83]		

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR/Peto OR [95% CI]	2,34 [1,30; 4,29]* p=0,004	Peto OR=0,13 [0,01; 2,16]* p=0,16	0,04
	Peto OR=20,17 [1,16; 351,85]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lewetiracetam vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych jest istotnie statystycznie wyższe w przypadku stosowania:**

- retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w miejsce lewetiracetamu w dawce 1000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [53], [55], [58]) p=0,005,
- retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w miejsce lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 [3] vs badanie [50]) p=0,04.

Stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych względem lewetiracetamu dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 2000 mg/dobę.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 38. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie bólu głowy [3], [5], [8], [50], [53], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [58])			
<u>Ból głowy</u> , RR [95% CI]	0,84 [0,54; 1,32]* p=0,46	1,21 [0,77; 1,89]* p=0,41	0,28
	0,70 [0,37; 1,33]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55]			
<u>Ból głowy</u> , RR [95% CI]	0,84 [0,54; 1,32]* p=0,46	1,80 [0,88; 3,70]* p=0,12	0,09
	0,47 [0,20; 1,11]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Ból głowy</u> , RR [95% CI]	1,06 [0,48; 2,33]* p=0,90	0,44 [0,15; 1,31]* p=0,17	0,23
	2,38 [0,58; 9,66]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [58])			
<u>Ból głowy</u> , RR [95% CI]	1,29 [0,86; 1,92]* p=0,22	1,21 [0,77; 1,89]* p=0,41	0,82
	1,07 [0,59; 1,96]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55]			

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Ból głowy, RR [95% CI]	1,29 [0,86; 1,92]* p=0,22	1,80 [0,88; 3,70]* p=0,12	0,43
	0,71 [0,31; 1,65]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,52 [0,73; 3,16]* p=0,27	0,44 [0,15; 1,31]* p=0,17	0,08
	3,41 [0,87; 13,40]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [58])			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,01 [0,43; 2,40]* p=0,98	1,21 [0,77; 1,89]* p=0,41	0,74
	0,85 [0,32; 2,24]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,01 [0,43; 2,40]* p=0,98	1,80 [0,88; 3,70]* p=0,12	0,32
	0,56 [0,18; 1,75]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,63 [0,81; 3,33]* p=0,18	0,44 [0,15; 1,31]* p=0,17	0,06
	3,67 [0,95; 14,21]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lewetiracetam vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia bólu głowy względem lewetiracetamu** dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę.

Tabela 39. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie senności [3], [5], [8], [15], [50], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58])			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	1,75 [1,09; 2,81]* p=0,02	1,66 [0,96; 2,86]* p=0,07	0,83
	1,09 [0,48; 2,46]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	1,75 [1,09; 2,81]* p=0,02	2,54 [0,97; 6;73]* p=0,07	0,56
	0,71 [0,22; 2,29]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	2,72 [1,16; 6,48]* p=0,02	1,00 [0,56; 1,80]* p=1,00	0,06
	2,72 [0,94; 7,91]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58])			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	2,81 [1,82; 4,34]* p<0,0001	1,66 [0,96; 2,86]* p=0,07	0,14
	1,70 [0,85; 3,42]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55]			

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	2,81 [1,82; 4,34]* p<0,0001	2,54 [0,97; 6;73]* p=0,07	0,86
	1,10 [0,37; 3,31]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	3,37 [1,47; 7,88]* p=0,003	1,00 [0,56; 1,80]* p=1,00	0,02
	3,37 [1,18; 9,63]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58])			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	2,12 [1,46; 3,07]* p<0,0001	1,66 [0,96; 2,86]* p=0,07	0,45
	1,39 [0,59; 3,32]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	2,12 [1,46; 3,07]* p<0,0001	2,54 [0,97; 6;73]* p=0,07	0,87
	0,90 [0,27; 3,04]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	3,62 [1,61; 8,36]* p=0,001	1,00 [0,56; 1,80]* p=1,00	0,003
	3,62 [1,28; 10,22]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lewetiracetam vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **ryzyko wystąpienia senności jest istotnie statystycznie wyższe w przypadku stosowania:**

- retygabiny w dawce 900 mg/dobę w miejsce lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 [3] vs badanie [50]) p=0,02,
- retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w miejsce lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 [3] vs badanie [50]) p=0,003.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przyjmowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia senności względem lewetiracetamu dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę.

Tabela 40. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie zawrotów głowy [3], [5], [8], [15], [50], [55], [58].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58])			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	2,39 [1,37; 4,17]* p=0,002	1,99 [0,99; 3,98]* p=0,05	0,68
	1,21 [0,49; 2,95]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55]			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	2,39 [1,37; 4,17]* p=0,002	1,85 [0,60; 5,78]* p=0,32	0,70
	1,29 [0,35; 4,86]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	1,92 [0,64; 5,85]* p=0,26	0,57 [0,25; 1,27]* p=0,18	0,27
	3,36 [0,80; 14,03]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58])			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	4,03 [2,39; 6,78]* p<0,0001	1,99 [0,99; 3,98]* p=0,05	0,11
	2,03 [0,85; 4,85]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55]			
<u>Zawroty głowy</u> ,	4,03 [2,39; 6,78]*	1,85 [0,60; 5,78]*	0,24

5.9. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lewetiracetam vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
RR [95% CI]	p<0,0001	p=0,32	
	2,18 [0,59; 8,04]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	4,29 [1,59; 11,87]* p=0,003	0,57 [0,25; 1,27]* p=0,18	0,003
	7,52 [1,98; 28,60]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58])			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	3,16 [2,10; 4,75]* p<0,0001	1,99 [0,99; 3,98]* p=0,05	0,28
	1,57 [0,70; 3,52]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	3,16 [2,10; 4,75]* p<0,0001	1,85 [0,60; 5,78]* p=0,32	0,42
	1,68 [0,47; 5,96]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	4,30 [1,61; 11,79]* p=0,002	0,57 [0,25; 1,27]* p=0,18	0,0029
	7,53 [1,99; 28,44]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lewetiracetam vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **ryzyko wystąpienia zawrotów głowy jest istotnie statystycznie wyższe w przypadku stosowania:**

- retygabiny w dawce 900 mg/dobę w miejsce lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 [3] vs badanie [50]) p=0,003,
- retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w miejsce lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 [3] vs badanie [50]) p=0,0029.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przyjmowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia zawrotów głowy względem lewetiracetamu dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę.

Ograniczenia dotyczące porównania pośredniego retygabiny względem lewetiracetamu przy wykorzystaniu wspólnego komparatora jakim było aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

Porównanie między retygabiną i lewetiracetamem oparto na wynikach porównania pośredniego, które cechuje się następującymi ograniczeniami:

- w badaniu [50] okres obserwacji w fazie wstępnej był retrospektywny, a nie prospektywny jak w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17],
- porównanie pośrednie między retygabiną w dawkach 600 mg/dobę i 900 mg/dobę, a lewetiracetamem w dawkach 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę, przedstawiono w odniesieniu do fazy podtrzymującej, trwającej 12-14 tygodni w badaniach, w których stosowano lewetiracetam i 8-12 tygodni w badaniach porównujących retygabinę z aktywnym placebo,
- porównanie pośrednie między retygabiną w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę, a lewetiracetamem w dawce 3000 mg/dobę, przedstawiono w odniesieniu do całej fazy podwójnie zamaskowanej (czas trwania 16 tygodni),
- ocena skuteczności klinicznej możliwa była jedynie dla dychotomicznych punktów końcowych - odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych lub odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych; są to jednak podstawowe parametry oceniane w metaanalizach innych autorów, dotyczących terapii padaczki,
- nie było możliwe porównanie wyników dotyczących niektórych punktów końcowych, odnoszących się do skuteczności klinicznej analizowanych leków, ponieważ różniły się one definicjami punktów końcowych lub sposobem ich przedstawienia np. zostały wyrażone w formie mediany lub przyjęto odmienne zakresy grupujące pacjentów w zależności od uzyskanych wyników leczenia lub nie podano dokładnych danych, które pozwoliłyby na porównanie,
- badania różniły się możliwością redukcji dawki badanego leku: w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16] [18], [20] dopuszczano redukcję dawki leku o maksymalnie 200 mg na dobę (badanie 205) lub 150 mg/dobę (badanie 301) i przyjmowanie niższej dawki do

końca badania, natomiast w badaniach porównujących lewetiracetam z aktywnym placebo dopuszczano jedynie możliwość przejściowej redukcji dawki leku lub nie podano informacji o możliwości jej redukcji,

- analizowane leki stosowane były jako terapia wspomagająca, oznacza to, że w każdej grupie chorych, nawet w tym samym badaniu, pacjenci leczeni byli nieco odmiennymi schematami terapii podstawowej, co mogło wpływać zarówno na skuteczność, jak i na bezpieczeństwo stosowanej terapii łączonej, a występujące działania niepożądane nie musiały być wyłącznie wynikiem działania retygabiny lub lewetiracetamu, ale również stosowanej terapii podstawowej; jest to jednak problem wszystkich badań, w których stosuje się terapię złożoną (patrz Aneks 15.4. tabele z charakterystyką populacji),
- chorzy przyjmowali różną ilość preparatów terapii podstawowej (1-2 leki w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 1-3 leki w badaniach 301 i 302 [4]-[5], [6]-[8] [9]-[14], [15], [16], [18], [19], [20], [21] oraz 1-2 leki w badaniach [50], [53], [55], [58] i 1-3 leki w badaniu [53], co mogło wpływać na metabolizm leku podawanego jako terapia wspomagająca, ponieważ wiele leków stosowanych w terapii padaczki wpływa na aktywność enzymów wątrobowych, np. powszechnie stosowany kwas walproinowy silnie hamuje enzymy wątrobowe, co może wymagać stosowania niższych dawek analizowanych leków podawanych z tym preparatem, jak i leków terapii podstawowej,
- ocenę skuteczności oparto o wyniki zawarte w dziennikach napadów padaczkowych prowadzonych przez samych pacjentów, co mogło generować pewne błędy, szczególnie jeśli byli oni zobowiązani do rozróżniania rodzajów napadów padaczkowych, jednak z uwagi na fakt, iż wszystkie badania były podwójnie zamaskowane, ewentualny błąd dotyczył w równym stopniu obydwu ramion badawczych,
- występujące działania niepożądane były różnie definiowane, co oznacza, że w różnych badaniach te same działania niepożądane mogły być w różny sposób opisywane, a bez definicji nie było to możliwe do zweryfikowania, stąd porównywano jedynie działania niepożądane identycznie opisywane.

5.9.3. Podsumowanie

Porównanie pośrednie pomiędzy retygabiną a lewetiracetamem oparto na: metaanalizie badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] - dla retygabiny w dobowych dawkach 600 mg i 900 mg lub badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15] - dla retygabiny w dawce 1200 mg/dobę vs metaanaliza badań [53], [55], [58] - dla lewetiracetamu w dawce 1000 mg/dobę lub metaanaliza badań [53], [55] dla lewetiracetamu w dawce 2000 mg/dobę oraz na porównaniu pojedynczych badań: 205 [3], [15] dla retygabiny w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg oraz [50] dla lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykazano, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne co podawanie lewetiracetamu** w zakresie takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych, proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę i 3000 mg/dobę ($p > 0,05$).

W przeprowadzonej analizie profilu bezpieczeństwa wykazano, że **przyjmowanie retygabiny istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych** jak:

- rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, $p = 0,005$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,04$),
- zawroty głowy (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,003$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,0029$),
- senność (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,02$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,003$).

W przypadku pozostałych analizowanych porównań dawek obu leków, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawrotów głowy i senności ($p > 0,05$).

Stosowanie retygabiny jest równie bezpieczne co podawanie lewetiracetamu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych takich jak: poważne działania niepożądane i ból głowy, z uwzględnieniem wszystkich analizowanych porównań dawek obu leków ($p > 0,05$).

5.10. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej - porównanie bezpośrednie.

5.10. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z lamotryginą jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (Aneks).

Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, w których porównywano bezpośrednio zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z podaniem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, umożliwiających porównanie pośrednie retygabiny z lamotryginą w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.11. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny z lamotryginą jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia), zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie retygabiny z innymi komparatorami, ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których podawano retygabinę jako terapię wspomagającą w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia). Z tego względu wybrano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z lamotryginą.

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdz. 2.4.), do analizy klinicznej zakwalifikowano 25 randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie lamotryginy względem aktywnego placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia terapii) [66], [67]-[68], [69]-[72], [73]-[74], [75]-[76], [77], [78], [79], [80], [81]-[82], [83]-[84], [85]-[90], [91], [92]-[93], [94], [95], [96]-[97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105].

Spośród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań, wykluczono próby kliniczne przedstawione jedynie w formie doniesień konferencyjnych lub abstraktów, ponieważ nie zawierały one dokładnych definicji analizowanych punktów końcowych oraz istotnych informacji dotyczących liczby leków przyjmowanych przez pacjentów w ramach terapii wspomagającej, liczby napadów padaczkowych występujących w fazie wstępnej, a wskazujących na nasilenie choroby oraz innych istotnych danych. Wykluczone badania to: [77], [94], [95], [96]-[97], [103], [104], [105] (szczegółowe opisy patrz Aneks).

Pozostałe badania opisano w pełnotekstowych publikacjach. Badania: [66], [67]-[68], [69]-[72], [73]-[74], [78], [80], [83]-[84], [85]-[90], [92]-[93], [98], [99], [102], wykluczono z porównania pośredniego, ponieważ nie spełniały założonych kryteriów, zdefiniowanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przy wykorzystaniu wspólnego komparatora aktywnego placebo, rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie (pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną - napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez, średnia liczba napadów padaczkowych częściowych w miesiącu ≥ 4 , wiek pacjentów powyżej 16 roku życia, liczba przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych od 1 do 3, istnienie wspólnych punktów końcowych identycznie zdefiniowanych) z powodu:

- przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [66] (≥ 13 lat), [69]-[72] (> 12 lat), [73]-[74] (> 15 lat), [80] (nie podano), [85]-[90] (15-67 lat),
- rodzaju napadów padaczkowych: [66] (napady uogólnione toniczno-kloniczne, z wykluczeniem napadów częściowych),
- średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu: [66] (≥ 3 napadów w 8 tygodni), [67]-[68] (≥ 4 napady w 6 tygodni), [73]-[74] (nie podano), [78] (≤ 40 napadów w miesiącu), [80] (≥ 3 napadów w miesiącu), [83]-[84] (nie podano), [85]-[90] (nie podano), [92]-[93] (≥ 1 napadu w 12 tygodni), [99] (≥ 4 napadów na tydzień), [102] (≤ 40 napadów w miesiącu),
- liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3: [85]-[90] (nie podano), [98] (1-4 dodatkowe leki), [99] (1-4 dodatkowe leki),
- zastosowanie lamotryginy o przedłużonym działaniu: [66], [69]-[72].

Jedynie badania: [75]-[76], [79], [81]-[82], [91], [100], [101], opisane w pełnotekstowych publikacjach, spełniały wymagane kryteria dotyczące metod badań:

- [75]-[76]: 16-65 lat, 1-3 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lamotrygina w dawkach: 75-400 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie naprzemiennym,
- [79]: 18-65 lat, 1-3 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lamotrygina w dawkach: 300 lub 500 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej,
- [81]-[82]: 18-65 lat, 1-3 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lamotrygina w dawce: 400 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie naprzemiennym,
- [91]: 16-60 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lamotrygina w dawkach: 75-400 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie naprzemiennym,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- [100]: 16-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lamotrygina w dawkach: 150-300 mg/dobę, 4 tygodnie fazy wstępnej i 8 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie naprzemiennym,
- [101]: 23-42 lat, 1-3 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lamotrygina w dawkach: 100-300 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie naprzemiennym.

Badania: [75]-[76], [81]-[82], [91], [100], [101], są badaniami w układzie naprzemiennym, w których porównywano wyniki uzyskane przez pacjentów podczas leczenia lamotryginą oraz podczas podawania aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w fazie podwójnie zamaskowanej. Natomiast, w badaniach z zastosowaniem retygabiny porównywano zmianę jaka zaszła od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej między grupą leczoną retygabina oraz grupą otrzymującą aktywne placebo w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Powyższa różnica wyklucza możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego między lamotryginą i retygabina przez wspólny komparator – aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej. Możliwe jest jedynie porównanie pośrednie w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków.

Ostatecznie badań: [75]-[76], [81]-[82], [91], [100], [101], nie włączono do porównania pośredniego z retygabina, ponieważ porównanie możliwe byłoby jedynie w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa. Ponadto, badania prowadzono na niewielkich grupach pacjentów (poniżej 100 osób), a dawki lamotryginy dostosowywano do podstawowych leków przeciwpadaczkowych pacjentów, w związku z czym ich zakres w poszczególnych badaniach dość znacznie się różnił (75-400 mg/dobę lub 100-300 mg/dobę), przy czym uzyskane wyniki podawano wspólnie, niezależnie od przyjmowanej przez pacjenta dawki leku.

W badaniu [79] analizowano podobnie zdefiniowane punkty końcowe, w porównaniu do badań z zastosowaniem retygabiny, porównując zmianę jaka zaszła od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej między grupą leczoną aktywnie a grupą otrzymującą aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Ponadto, badania były podobne pod względem charakterystyk populacji.

5.11. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Czas trwania fazy podwójnie zamaskowanej (czas podawania leku) w badaniach, w których porównywano stosowanie retygabiny z aktywnym placebo wynosił od 16 do 18 tygodni, natomiast w badaniu, w którym podawano lamotryginę wynosił 24 tygodnie. Czas leczenia lamotryginą w badaniu [79], był zatem 1,3-1,5 razy dłuższy niż czas leczenia retygabiną. Czas podawania leku może mieć wpływ zarówno na skuteczność leczenia jak i na występowanie działań niepożądanych. Ze względu na duże różnice w czasie leczenia (zdaniem autorów opracowania) odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między lamotryginą a retygabiną przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (terapii *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia), odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a lamotryginą w oparciu o badania nierandomizowane.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania lamotryginy z aktywnym placebo w oparciu o próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17], 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [20] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20], na podstawie których przedstawiono wyniki porównania retygabiny z aktywnym placebo.

Wyniki porównania lamotryginy z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) zaprezentowano na podstawie wskazanego wcześniej badania [79].

Charakterystyka badania klinicznego włączonego do analizy znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 41. Charakterystyka analizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie lamotryginy z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej [79].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania**	Opublikowane
[79]	IIA	1993**	4	15 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Nie podano	<i>Superiority</i>	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

** Data publikacji wyników badania, nie podano w jakich latach prowadzono badanie.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.11.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania lamotryginy względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

Porównanie skuteczności klinicznej stosowania lamotryginy w dawkach 300 lub 500 mg/dobę względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) przedstawiono na podstawie badania [79]. Cała faza podwójnie zamaskowana trwała 24 tygodnie i składała się z 3-5 tygodni zwiększania dawki i 19-21 tygodni fazy podtrzymującej (w zależności od docelowej dawki leku). Zgodnie z autorami badania [79] wyniki przedstawiono osobno dla 1-12 tygodni i 13-24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, w odniesieniu do trwającej 12 tygodni fazy wstępnej badania. Wyniki przedstawiono dla odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów, u których doszło do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych od oceny wstępnej do 1-12 tygodni lub 13-24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej. Populacja pacjentów, dla której przedstawiono wyniki dla 1-12 tygodnia leczenia, składała się z pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 11 tydzień badania, a populacja pacjentów, dla której przedstawiono wyniki dla 13-24 tygodnia leczenia, składała się z pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 23 tydzień badania.

5.11. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)
- porównanie pośrednie.

5.11.1.1. Odsetek odpowiedzi - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50% oraz odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów wynosiła od 26% do 49%

Tabela 42. Analiza skuteczności klinicznej lamotryginy w dawkach 300 mg/dobę i 500 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych oraz odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów wynosiła od 26% do 49% [79].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Grupa badana Lamotrygina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych.*	300 mg	12 tygodni (1-12 tydzień)	12/67 (18%)	10/70 (14%)	1,25 [0,59; 2,67]	0,57	-
	500 mg	12 tygodni (1-12 tydzień)	21/63 (33%)	10/70 (14%)	2,33 [1,22; 4,56]	0,01	6 [4; 22]
	300 mg	12 tygodni (13-24 tydzień)	13/65 (20%)	12/67 (18%)	1,12 [0,56; 2,24]	0,76	-
	500 mg	12 tygodni (13-24 tydzień)	20/59 (34%)	12/67 (18%)	1,89 [1,03; 3,53]	0,04	7 [4; 143]
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości	300 mg	12 tygodni (1-12 tydzień)	18/67 (27%)	11/70 (16%)	1,71 [0,89; 3,33]	0,11	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Grupa badana Lamotrygina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
napadów padaczkowych wynosiła od 26-49%.*	500 mg	12 tygodni (1-12 tydzień)	18/63 (29%)	11/70 (16%)	1,82 [0,95; 3,53]	0,07	-
	300 mg	12 tygodni (13-24 tydzień)	19/65 (26%)	13/67 (19%)	1,51 [0,82; 2,79]	0,19	-
	500 mg	12 tygodni (13-24 tydzień)	14/59 (24%)	13/67 (19%)	1,22 [0,63; 2,36]	0,56	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.11. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych, **był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej lamotryginą w dawce 500 mg/dobę w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie):

- w pierwszych 12 tygodniach leczenia $p=0,01$; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję w okresie pierwszych 12 tygodni terapii,
- w ostatnich 12 tygodniach leczenia $p=0,04$; parametr NNT wyniósł 7 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 7 pacjentom spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję w okresie ostatnich 12 tygodni terapii.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą pacjentów leczonych lamotryginą w dawce 300 mg/dobę, a grupą chorych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do odsetka odpowiedzi na leczenie.

Ponadto, **nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między podawaniem lamotryginy w dawce 300 mg/dobę lub 500 mg/dobę, a grupą chorych otrzymujących aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), odnośnie odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 26-49%.

5.11.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania lamotryginy względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W badaniu [79] analiza profilu bezpieczeństwa objęła łącznie 216 pacjentów włączonych do fazy podwójnie zamaskowanej. Całkowity czas trwania fazy podwójnie zamaskowanej wyniósł 24 tygodnie. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych w grupach badanych otrzymujących lamotryginę w dawce 300 mg/dobę lub 500 mg/dobę i w grupie kontrolnej otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 43. Analiza profilu bezpieczeństwa lamotryginy w dobowej dawce 300 mg lub 500 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych w okresie 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej [79].

Analizowany parametr kliniczny	Czas trwania	Dawka	Grupa badana Lamotrygina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%] *
Poważne działania niepożądane	24 tygodnie	300 mg	1/71 (1,4%)*	0/73 (0%)*	Peto OR=7,60 [0,15; 383,17]	0,31	-
	24 tygodnie	500 mg	4/72 (5,6%)*	0/73 (0%)*	Peto OR=7,82 [1,08; 56,68]	0,04	18 [8; 262]
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	24 tygodnie	300 mg	3*/71 (4,2%)	1*/73 (1,4%)	3,08 [0,45; 21,28]	0,30	-
	24 tygodnie	500 mg	10*/72 (7,2%)	1*/73 (1,4%)	10,14 [1,75; 60,75]	0,005	8 [5; 22]
Zawroty głowy	24 tygodnie	300 mg	22*/71 (31%)	20*/73 (27%)	1,13 [0,68; 1,88]	0,64	-
	24 tygodnie	500 mg	39*/72 (54%)	20*/73 (27%)	1,98 [1,30; 3,07]	0,001	4 [3; 10]
Senność	24 tygodnie	300 mg	15*/71 (21%)	5*/73 (7%)	3,08 [1,24; 7,85]	0,01	8 [4; 32]
	24 tygodnie	500 mg	7*/72 (10%)	5*/73 (7%)	1,42 [0,50; 4,08]	0,53	-
Ból głowy	24 tygodnie	300 mg	23*/71 (32%)	19*/73 (26%)	1,24 [0,75; 2,08]	0,40	-
	24 tygodnie	500 mg	23*/72 (32%)	19*/73 (26%)	1,23 [0,74; 2,05]	0,43	-

5.11. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Czas trwania	Dawka	Grupa badana Lamotrygina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%] *
Ataksja	24 tygodnie	300 mg	7*/71 (10%)	7*/73 (10%)	1,03 [0,39; 2,68]	0,96	-
	24 tygodnie	500 mg	20*/72 (28%)	7*/73 (10%)	2,90 [1,35; 6,37]	0,01	6 [4; 18]
Wymioty	24 tygodnie	300 mg	8*/71 (11%)	3*/73 (4%)	2,74 [0,83; 9,27]	0,11	-
	24 tygodnie	500 mg	13*/72 (18%)	3*/73 (4%)	4,39 [1,42; 13,99]	0,01	8 [4; 25]
Nudności	24 tygodnie	300 mg	13*/71 (18%)	8*/73 (11%)	1,67 [0,76; 3,73]	0,21	-
	24 tygodnie	500 mg	18*/72 (25%)	8*/73 (11%)	2,28 [1,09; 4,87]	0,03	8 [4; 64]
Podwójne widzenie	24 tygodnie	300 mg	17*/71 (24%)	6*/73 (8%)	2,91 [1,27; 6,86]	0,01	7 [4; 26]
	24 tygodnie	500 mg	35*/72 (49%)	6*/73 (8%)	5,91 [2,77; 13,12]	<0,0001	3 [2; 4]
Niewyraźne widzenie	24 tygodnie	300 mg	8*/71 (11%)	7*/73 (10%)	1,18 [0,47; 2,98]	0,74	-
	24 tygodnie	500 mg	18*/72 (25%)	7*/73 (10%)	2,61 [1,20; 5,80]	0,01	7 [4; 32]
Wysypka	24 tygodnie	300 mg	12*/71 (17%)	7*/73 (10%)	1,76 [0,76; 4,14]	0,20	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Czas trwania	Dawka	Grupa badana Lamotrygina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%] *
	24 tygodnie	500 mg	7*/72 (10%)	7*/73 (10%)	1,01 [0,39; 2,65]	0,98	-
Ból	24 tygodnie	300 mg	9*/71 (13%)	2*/73 (3%)	4,63 [1,18; 18,61]	0,03	11 [5; 71]
	24 tygodnie	500 mg	5*/72 (7%)	2*/73 (3%)	2,53 [0,59; 11,10]	0,24	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczano za pomocą Peto OR.

Leczenie grupy badanej lamotryginą w dawce 300 mg/dobę wiązało się z istotnie statystycznie częstszym niż w grupie, której podawano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **występowaniem:**

- **senności** $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 300 mg/dobę 8 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 24 tygodni terapii,
- **podwójnego widzenia** $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 300 mg/dobę 7 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest podwójne widzenie w okresie 24 tygodni terapii,
- **bólu** $p=0,03$; parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 300 mg/dobę 11 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest ból w okresie 24 tygodni terapii.

Podanie lamotryginy w dawce 300 mg/dobę nie wpływało istotnie statystycznie, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych:** poważne działania niepożądane, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawroty głowy, ból głowy, ataksja, wymioty, nudności, niewyraźne widzenie, wysypka ($p>0,05$).

Natomiast, **stosowanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę wiązało się z istotnie statystycznie częstszym niż w grupie, której podawano aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **występowaniem:**

- **poważnych działań niepożądanych** $p=0,04$; parametr NNH wyniósł 18 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę 18 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie poważnego działania niepożądanego w okresie 24 tygodni terapii,
- **rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych** $p=0,005$; parametr NNH wyniósł 8 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę 8 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich rezygnację z leczenia z powodu działań niepożądanych w okresie 24 tygodni terapii,
- **zawrotów głowy** $p=0,001$; parametr NNH wyniósł 4 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę 4 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy w okresie 24 tygodni terapii,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- **ataksji** $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest ataksja w okresie 24 tygodni terapii,
- **wymiotów** $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 8 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę 8 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są wymioty w okresie 24 tygodni terapii,
- **nudności** $p=0,03$; parametr NNH wyniósł 8 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę 8 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są nudności w okresie 24 tygodni terapii,
- **niewyraźnego widzenia** $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 7 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę 7 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest niewyraźne widzenie w okresie 24 tygodni terapii,
- **podwójnego widzenia** $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 3 co oznacza, że podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę 3 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest podwójne widzenie w okresie 24 tygodni terapii.

Podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę nie wpływało istotnie statystycznie, w porównaniu do grupy, której podawano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych:** senność, ból głowy, wysypka, ból ($p>0,05$).

5.11.3. Podsumowanie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, nie udało się zidentyfikować badań o najwyższej wiarygodności, dotyczących bezpośredniego porównania retygabiny z lamotryginą. Nie udało się również odnaleźć badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego tych dwóch substancji aktywnych. W związku z powyższym, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako wspólnego komparatora, jednak odstąpiono od tego porównania ze względu na różnice w czasie podawania leku.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w

5.11. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lamotryginy jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania lamotryginy z aktywnym placebo na podstawie badania [79].

Wykazano, że stosowanie lamotryginy w dobowej dawce 500 mg jest istotnie bardziej skuteczne od podania aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w zakresie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych** do pierwszych 12 tygodni leczenia ($p=0,01$) oraz kolejnych 12 tygodni leczenia ($p=0,04$). **Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic, dotyczących skuteczności klinicznej stosowania lamotryginy w dawce 300 mg/dobę, w miejsce aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych oraz podawania lamotryginy w dawce 300 mg/dobę lub 500 mg/dobę w miejsce aktywnego placebo odnośnie odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 26-49% ($p>0,05$).

U pacjentów przyjmujących lamotryginę w dobowej dawce 300 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia**: senności, podwójnego widzenia, bólu ($p<0,05$).

Podanie lamotryginy w dawce 300 mg/dobę nie wpływało istotnie statystycznie, w porównaniu do grupy, w której podawano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych**: poważne działania niepożądane, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawroty głowy, ból głowy, ataksja, wymioty, nudności, niewyraźne widzenie, wysypka ($p>0,05$).

U pacjentów przyjmujących lamotryginę w dobowej dawce 500 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większe, niż w grupie przyjmującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia**: poważnych działań niepożądanych, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawrotów głowy, ataksji, wymiotów, nudności, niewyraźnego widzenia, podwójnego widzenia ($p<0,05$).

Podanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę nie wpływało istotnie statystycznie, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych:** senność, ból głowy, wysypka, ból ($p>0,05$).

5.12. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

5.12. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z topiramatem jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (Aneks).

Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, w których porównywano bezpośrednio zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z podaniem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, umożliwiających porównanie pośrednie retygabiny z topiramatem w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny z topiramatem jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia), zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie retygabiny z innymi komparatorami, ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których podawano retygabinę jako terapię wspomagającą w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia). Z tego względu wybrano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z topiramatem.

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdz. 2.4.), do analizy klinicznej zakwalifikowano wstępnie 16 randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie topiramatu względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): [106]-[107], [108]-[109], [110]-[111], [112], [113]-[114], [115], [116]-[117], [118]-[119], [120]-[122], [123], [124]-[125], [126], [127], [128], [129], [130], [131] (szczegółowe opisy patrz Aneks).

Spośród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań, wykluczono próby kliniczne przedstawione jedynie w formie doniesień konferencyjnych lub abstraktów, ponieważ nie zawierały one dokładnych definicji analizowanych punktów końcowych oraz istotnych informacji dotyczących liczby leków przyjmowanych przez pacjentów w ramach terapii wspomagającej, liczby napadów padaczkowych występujących w fazie wstępnej, a wskazujących na nasilenie choroby oraz innych istotnych danych.

Wykluczone badania to: [116]-[117], [123], [126], [127], [128], [129], [130] (szczegółowe opisy patrz Aneks).

Pozostałe badania opisano w pełnotekstowych publikacjach. Badania: [106]-[107], [108]-[109], [110]-[111], [112], [115], [131], wykluczono z porównania pośredniego, ponieważ nie spełniały założonych kryteriów, zdefiniowanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo, rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie (pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną - napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez, średnia liczba napadów padaczkowych częściowych w miesiącu ≥ 4 , wiek pacjentów powyżej 16 roku życia, liczba przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych od 1 do 3, istnienie wspólnych punktów końcowych identycznie zdefiniowanych) z powodu:

- przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [115] (15-65 lat), [131] (≥ 65 lat),
- rodzaju napadów padaczkowych: [120]-[122] (napady pierwotne lub wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne, z wykluczeniem pacjentów z napadami częściowymi),
- średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu: [106]-[107] (≥ 3 napadów w 4 tygodnie), [108]-[109] (≥ 4 napadów w 8 tygodni), [110]-[111] (≥ 2 napadów w 4 tygodnie),
- liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3: [108]-[109] (≥ 4 dodatkowych leków).

Jedynie badania: [113]-[114], [118]-[119], [120]-[122], [124]-[125], opisane w pełnotekstowych publikacjach, spełniały wymagane kryteria dotyczące metod badań:

- [113]-[114]: 18-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji, topiramát w dawkach: 200, 400 i 600 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej,
- [118]-[119]: 18-68 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji, topiramát w dawkach: 600, 800 i 1000 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej,
- [120]-[122]: 18-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 8 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni obserwacji, topiramát w dawce: 800 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 13 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej,
- [124]-[125]: 18-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 8 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni obserwacji, topiramát w dawce: 600 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Jedynie badania: [113]-[114], [118]-[119], [120]-[122], [124]-[125], można włączyć do porównania pośredniego z retygabiną poprzez wspólny komparator – aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Badania wykazują podobieństwo pod względem charakterystyk populacji i definicji analizowanych punktów końcowych (porównywano zmianę jaka zaszła od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej między grupą leczoną aktywnie oraz grupą otrzymującą aktywne placebo w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych).

We wszystkich badaniach z zastosowaniem topiramatu leczono pacjentów: ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nie), częstość napadów wynosiła ≥ 12 w okresie 12 tygodni lub ≥ 8 napadów w okresie 8 tygodni, w wieku 18-68 lat, otrzymujących 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych, dopuszczalna była również redukcja dawki testowanych leków. Podobna metodyka cechowała próbę kliniczną 205 [1]-[3], [15], [16], [17] z zastosowaniem retygabiny. Podobnej charakterystyce populacji i metodyce badań towarzyszą również podobieństwa w definicjach punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa analizowanych leków.

Ponadto, podobieństwa między badaniami z zastosowaniem topiramatu, pozwalają na przeprowadzenia ich metaanalizy. Metaanaliza jest możliwa dla badań: [113]-[114], [118]-[119], ze względu na zastosowanie identycznej dawki topiramatu - 600 mg/dobę oraz podobny czas trwania poszczególnych faz badania (12 tygodni obserwacji i 16 tygodni [113]-[114] lub 18 tygodni [118]-[119] - fazy podwójnie zamaskowanej).

Badania: [120]-[122], [124]-[125], trwały krócej (12 tygodni [120]-[122] i 13 tygodni [124]-[125] – faza podwójnie zamaskowana), w porównaniu do innych badań z zastosowaniem topiramatu (16-18 tygodni), jak i badań z zastosowaniem retygabiny (16-18 tygodni). Z tego względu wykluczono je z porównania pośredniego z retygabiną.

Po stronie badań porównujących retygabinę względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), były dwie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: w oparciu o pojedyncze badania oraz w oparciu o metaanalizę badań dla danej dawki leku.

W celu zapewnienia jak największej wiarygodności porównania pośredniego, w pierwszej kolejności poszukiwano badań porównujących topiramatu z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), w których analizowana populacja pacjentów i metody przeprowadzenia badań były identyczne, jak w poszczególnych badaniach porównujących retygabinę względem aktywnego placebo (patrz Aneks). Zwracano uwagę głównie na następujące aspekty:

- punktacja w skali *Jadad*,
- wiek populacji,
- liczba napadów częściowych w fazie wstępnej i okres wolny od napadów,
- możliwość redukcji dawki leku,
- liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych,
- kryteria wykluczenia z badań,
- możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych.

W oparciu o powyższe kryteria, zdecydowano się porównać pośrednio badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17] (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę vs aktywne placebo) z badaniami [113]-[114], [118]-[119] (topiramat w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg).

Podsumowując, badania [113]-[114], [118]-[119] (topiramat vs aktywne placebo) cechuje największa homogeniczność względem siebie oraz względem badania 205 [1]-[3], [15], [16], [17] (retygabina vs aktywne placebo). Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), między:

- metaanalizą badań [113]-[114], [118]-[119] dla dawki 600 mg/dobę topiramatu i Badaniem 205 (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę) [1]-[3], [15], [16], [17],
- badaniem [113]-[114] dla dobowych dawek 200 mg i 400 mg topiramatu i Badaniem 205 (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę) [1]-[3], [15], [16], [17],
- badaniem [118]-[119] dla dobowych dawek 800 mg i 1000 mg topiramatu i Badaniem 205 (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę) [1]-[3], [15], [16], [17].

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 44. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie topiramatu z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [113]-[114], [118]-[119].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania**	Opublikowane
[113]- [114]	IIA	1996**	4	17 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute	<i>Superiority</i>	Tak
[118]- [119]	IIA	1996**	4	19 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute	<i>Superiority</i>	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

** Data publikacji wyników badania, nie podano w jakich latach prowadzono badanie.

5.13.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

W analizie skuteczności brano pod uwagę odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów, u których doszło do $\geq 50\%$ lub $\geq 75\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej, w odpowiedzi na leczenie retygabina w dobowych dawkach: 600 mg, 900 mg i 1200 mg lub topiramatem w dobowych dawkach wynoszących: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg. Dla dawki topiramatu 600 mg/dobę przeprowadzono metaanalizę danych z badań [113]-[114] i [118]-[119].

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

- redukcji częstości napadów padaczkowych, ponieważ wyrażono ją tylko w postaci mediany w badaniach z zastosowaniem topiramatu [113]-[114], [118]-[119],
- mediany redukcji częstości napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych oraz odsetka pacjentów, u których doszło do $\geq 50\%$ lub 100% redukcji częstości napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej (odsetek pacjentów nie był oceniany w badaniu 205 z zastosowaniem retygabiny [1]-[3], [15], [16], [17]),

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

- oceny stanu klinicznego pacjenta przeprowadzonej przez lekarza, ponieważ w badaniach [113]-[114], [118]-[119] stosowano 5-stopniową skalę, a w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] 7-stopniową skalę.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

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

Tabela 45. Analiza skuteczności klinicznej topiramatu w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [113]-[114], [118]-[119].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramát n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [95% CI]*
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50% od oceny wyjściowej do fazy leczenia <u>podwójnie zamaskowanego</u> .	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	12/45 (27%)	8/45 (18%)	1,50 [0,70; 3,29]	0,31	-
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	21/45 (47%)	8/45 (18%)	2,63 [1,35; 5,33]	0,004	4 [3; 11]
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	21/46 (46%)	8/45 (18%)	2,57 [1,32; 5,22]	0,005	4 [3; 12]
		18 tygodni	[118]-[119]	21/48 (43,8%)	4/47 (8,5%)	5, 14 [2,05; 13,61]	0,0001	3 [2; 6]
		Metaanaliza (fixed effects) [113]-[114], [118]-[119]: Cochran Q = 1,290135 (df = 1) P = 0,256					3,43 [1,93; 6,07]	<0,0001
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	19/48 (39,6%)	4/47 (8,5%)	4,65 [1,84; 12,41]	0,0004	4 [3; 7]
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	18/47 (38,3%)	4/47 (8,5%)	4,50 [1,77; 12,06]	0,0007	4 [3; 8]

* obliczone w oparciu o dane z publikacji.

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych, **był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej topiramatem, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), kiedy stosowano go w dawkach:

- topiramate 400 mg/dobę (badanie [113]-[114]) $p=0,004$; parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 400 mg/dobę 4 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych w okresie 16 tygodni terapii od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- topiramate 600 mg/dobę (metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119]) $p<0,0001$; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę 3 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych w okresie 16-18 tygodni terapii od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- topiramate 800 mg/dobę (badanie [118]-[119]) $p=0,0004$; parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 800 mg/dobę 4 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych w okresie 18 tygodni terapii od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- topiramate 1000 mg/dobę (badanie [118]-[119]) $p=0,0007$; parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę 4 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych w okresie 18 tygodni terapii od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$) między grupą pacjentów leczonych topiramatem w dawce 200 mg/dobę a grupą chorych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 46. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dobowych dawkach: 600 mg, 900 mg i 1200 mg, w porównaniu do topiramatu w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [2], [3], [15], [113]-[114], [118]-[119].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Topiramatu vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 2005 [3], [15]) vs topiramatu 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	1,49 [0,84; 2,67]* p=0,19	1,50 [0,70; 3,29]* p=0,31	p>0,05
	0,99 [0,37; 2,66]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 2005 [2], [3], [16]) vs topiramatu 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,02 [1,18; 3,51]* p=0,008	1,50 [0,70; 3,29]* p=0,31	p>0,05
	1,35 [0,51; 3,54]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 2005 [2], [3], [15]) vs topiramatu 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,11 [1,25; 3,63]* p=0,001	1,50 [0,70; 3,29]* p=0,31	p>0,05
	1,41 [0,54; 3,67]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie [3], [15]) vs topiramatu 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	1,49 [0,84; 2,67]* p=0,19	2,63 [1,35; 5,33]* p=0,004	p>0,05
	0,57 [0,23; 1,41]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie [2], [3], [15]) vs topiramatu 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,02 [1,18; 3,51]* p=0,008	2,63 [1,35; 5,33]* p=0,004	p>0,05
	0,77 [0,32; 1,88]		

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie [2], [3], [15]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,11 [1,25; 3,63]* p=0,001	2,63 [1,35; 5,33]* p=0,004	p>0,05
	0,81 [0,33; 1,95]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie [3], [15]) vs topiramat 600 mg/dobę (Metaanaliza badań [113]-[114] i [118]-[119])			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	1,49 [0,84; 2,67]* p=0,19	3,43 [1,93; 6,07]* p<0,0001	p>0,05
	0,45 [0,19; 1,08]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie [2], [3], [15]) vs topiramat w dawce 600 mg/dobę (Metaanaliza badań [113]-[114] i [118]-[119])			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,02 [1,18; 3,51]* p=0,008	3,43 [1,93; 6,07]* p<0,0001	p>0,05
	0,62 [0,28; 1,38]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie [2], [3], [15]) vs topiramat 600 mg/dobę (Metaanaliza badań [113]-[114] i [118]-[119])			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,11 [1,25; 3,63]* p=0,001	3,43 [1,93; 6,07]* p<0,0001	p>0,05
	0,65 [0,30; 1,43]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie [3], [15]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	1,49 [0,84; 2,67]* p=0,19	4,65 [1,84; 12,41]* p=0,0004	p>0,05
	0,32 [0,10; 1,02]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie [2], [3], [15]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,02 [1,18; 3,51]* p=0,008	4,65 [1,84; 12,41]* p=0,0004	p>0,05
	0,43 [0,14; 1,36]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie [2], [3], [15]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,11 [1,25; 3,63]* p=0,001	4,65 [1,84; 12,41]* p=0,0004	p>0,05
	0,45 [0,15; 1,41]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie [3], [15]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	1,49 [0,84; 2,67]* p=0,19	4,50 [1,77; 12,06]* p=0,0007	p>0,05
	0,33 [0,10; 1,06]		
retygabina w dawce 900 mg/dobę (Badanie [2], [3], [15]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,02 [1,18; 3,51]* p=0,008	4,50 [1,77; 12,06]* p=0,0007	p>0,05
	0,45 [0,14; 1,41]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie [2], [3], [15]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, RB [95% CI]	2,11 [1,25; 3,63]* p=0,001	4,50 [1,77; 12,06]* p=0,0007	p>0,05
	0,47 [0,15; 1,47]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i topiramát vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne (p>0,05) co podawanie topiramatu** odnośnie korzyści względnej odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

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

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

15.13.1.2. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%

Tabela 47. Analiza skuteczności klinicznej topiramatu w dobowych dawkach wynoszących: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg, w porównaniu do aktywnego placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [113]-[114], [118]-[119].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramatu n*/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n*/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [95% CI]*	
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75% do 100% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.	200mg	16 tygodni	[113]-[114]	4/45 (9%)	4/45 (9%)	1,00 [0,29; 3,47]	1,00	-	
	400mg	16 tygodni	[113]-[114]	10/45 (22%)	4/45 (9%)	2,50 [0,90; 7,15]	0,08	-	
	600mg	16 tygodni	[113]-[114]	10/46 (22%)	4/45 (9%)	2,45 [0,88; 7,00]	0,09		
		18 tygodni	[118]-[119]	11/48 (23%)	0/47 (0%)	Peto OR=9,16 [2,62; 31,98]	0,0005	5 [3; 8]	
	Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119] (Pooled odds ratio): Cochran Q = 2,070109 (df = 1) P = 0,1502						Peto OR=4,64 [2,00; 10,74]	0,0003	6 [4; 12]
	800mg	18 tygodni	[118]-[119]	6/48 (13%)	0/47 (0%)	Peto OR=8,09 [1,56; 41,89]	0,01	8 [5; 23]	
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	6/47 (13%)	0/47 (0%)	Peto OR=8,28 [1,60; 42,90]	0,01	8 [4; 22]	

* wartości obliczone przez autorów analizy w oparciu o dostępne dane.

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki metaanalizy oraz pojedynczych badań świadczą o tym, że **topiramát jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie korzyści względnej odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75% do 100%, jeśli stosowany jest w dawkach:

- 600 mg/dobę (metaanaliza badań [113]-[114] i [118]-[119]) $p=0,0003$; parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych od 75% do 100% w okresie 16-18 tygodni terapii od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 800 mg/dobę (badanie [118]-[119]) $p=0,01$; parametr NNT wyniósł 8, co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 800 mg/dobę 8 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych od 75% do 100% w okresie 18 tygodni terapii od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,
- 1000 mg/dobę (badanie [118]-[119]) $p=0,01$; parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych od 75% do 100% w okresie 18 tygodni terapii od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy między grupą pacjentów leczonych topiramatem w dawce 200 mg/dobę lub 400 mg/dobę, a grupą chorych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Tabela 48. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dobowych dawkach: 600 mg, 900 mg i 1200 mg, w porównaniu do topiramatu w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [15], [113]-[114], [118]-[119].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Topiramat vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramat 200 mg/dobę [113]-[114]			
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB [95% CI]	1,08 [0,45; 2,61]* p=0,87	1,00 [0,29; 3,47]* p=1,00	p>0,05
	1,08 [0,22; 5,38]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramat 200 mg/dobę [113]-[114]			
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB [95% CI]	1,26 [0,54; 2,99]* p=0,61	1,00 [0,29; 3,47]* p=1,00	p>0,05
	1,26 [0,26; 6,21]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramat 200 mg/dobę [113]-[114]			
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB [95% CI]	1,58 [0,71; 3,55]* p=0,27	1,00 [0,29; 3,47]* p=1,00	p>0,05
	1,58 [0,33; 7,53]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB [95% CI]	1,08 [0,45; 2,61]* p=0,87	2,50 [0,90; 7,15]* p=0,08	p>0,05
	0,43 [0,10; 1,78]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB [95% CI]	1,26 [0,54; 2,99]* p=0,61	2,50 [0,90; 7,15]* p=0,08	p>0,05
	0,51 [0,12; 2,05]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Topiramát vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB [95% CI]	1,58 [0,71; 3,55]* p=0,27	2,50 [0,90; 7,15]* p=0,08	p>0,05
	0,63 [0,16; 2,47]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramát 600 mg/dobę (Metaanaliza badań [113]-[114] i [118]-[119])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB/Peto OR [95% CI]	1,08 [0,45; 2,61]* p=0,87	Peto OR=4,64 [2,00; 10,74]* p=0,0003	0,01 < p < 0,05
	Peto OR=0,23 [0,06, 0,85]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramát 600 mg/dobę (Metaanaliza badań [113]-[114] i [118]-[119])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB/Peto OR [95% CI]	1,26 [0,54; 2,99]* p=0,61	Peto OR=4,64 [2,00; 10,74]* p=0,0003	0,01 < p < 0,05
	Peto OR=0,27 [0,08; 0,99]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramát 600 mg/dobę (Metaanaliza badań [113]-[114] i [118]-[119])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB/Peto OR [95% CI]	1,58 [0,71; 3,55]* p=0,27	Peto OR=4,64 [2,00; 10,74]* p=0,0003	p>0,05
	Peto OR=0,35 [0,10; 1,18]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB/Peto OR [95% CI]	1,08 [0,45; 2,61]* p=0,87	Peto OR=8,09 [1,56; 41,89]* p=0,01	0,01 < p < 0,05
	Peto OR=0,13 [0,02; 0,92]		

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Topiramát vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB/Peto OR [95% CI]	1,26 [0,54; 2,99]* p=0,61	Peto OR=8,09 [1,56; 41,89]* p=0,01	p>0,05
	Peto OR=0,16 [0,02; 1,08]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB/Peto OR [95% CI]	1,58 [0,71; 3,55]* p=0,27	Peto OR=8,09 [1,56; 41,89]* p=0,01	p>0,05
	Peto OR=0,20 [0,03; 1,32]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB/Peto OR [95% CI]	1,08 [0,45; 2,61]* p=0,87	Peto OR=8,28 [1,60; 42,90]* p=0,01	0,01<p< 0,05
	Peto OR=0,13 [0,02; 0,90]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramát w dawce 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB/Peto OR [95% CI]	1,26 [0,54; 2,99]* p=0,61	Peto OR=8,28 [1,60; 42,90]* p=0,01	p>0,05
	Peto OR=0,16 [0,02; 1,05]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [15]) vs topiramát w dawce 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%, RB/Peto OR [95% CI]	1,58 [0,71; 3,55]* p=0,27	Peto OR=8,28 [1,60; 42,90]* p=0,01	p>0,05
	Peto OR=0,20 [0,03; 1,29]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i topiramát vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie przedstawionych w powyższej tabeli wyników porównania pośredniego przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo można stwierdzić, że **stosowanie topiramatu jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny** ($0,01 < p < 0,05$) w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których redukcja całkowitej częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75% do 100%, dla następujących kombinacji dawek:

- retygabina w dawce 600 mg/dobę vs topiramát w dawce 600 mg/dobę,
- retygabina w dawce 600 mg/dobę vs topiramát w dawce 800 mg/dobę,
- retygabina w dawce 600 mg/dobę vs topiramát w dawce 1000 mg/dobę,
- retygabina w dawce 900 mg/dobę vs topiramát w dawce 600 mg/dobę.

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono także, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne** ($p > 0,05$) **co podawanie topiramatu** odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)
- porównanie pośrednie.

5.13.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej - porównanie pośrednie

Tabela 49. Analiza profilu bezpieczeństwa topiramatu w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg, w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych w okresie 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej [113]-[114], [118]-[119].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramát n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p między analizowanymi grupami*	NNH/NNT [CI 95%]*
Poważne działania niepożądane*	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	0/45 (0%)	0/45 (0%)	-	-	-
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	2/45 (4,4%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,56 [0,47; 122,76]	0,15	-
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	0/45 (0%)	0/45 (0%)	-	-	-
		18 tygodni	[118]-[119]	1/48 (2,1%)	1/47 (2,1%)	0,98 [0,10; 9,22]	0,99	-
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	0/48 (0%)	1/47 (2,1%)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,79]	0,31	-
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	2/47 (4,3%)	1/47 (2,1%)	2,00 [0,27; 15,00]	0,56	-
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych*	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	2/45 (4%)	3/45 (7%)	0,67 [0,14; 3,20]	0,65	-
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	4/45 (9%)	3/45 (7%)	1,33 [0,35; 5,10]	0,70	-
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	6/45 (13%)	3/45 (7%)	2,00 [0,58; 6,99]	0,29	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramát n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p między analizowanymi grupami*	NNH/NNT [CI 95%]*
		18 tygodni	[118]-[119]	10/48 (21%)	1/47 (2%)	9,79 [1,73; 58,34]	0,005	6 [4; 15]
	Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (fixed effects) Cochran Q = 1,800049 (df = 1) P = 0,1797					3,96 [1,37; 11,48]	0,01	8 [5; 24]
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	5/48 (10%)	1/47 (2%)	4,90 [0,80; 31,07]	0,10	-
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	8/47 (17%)	1/47 (2%)	8,00 [1,38; 48,43]	0,01	7 [4; 28]
Zawroty głowy*	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	16/45 (36%)	13/45 (29%)	1,23 [0,68; 2,25]	0,50	-
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	15/45 (33%)	13/45 (29%)	1,15 [0,63; 2,14]	0,65	-
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	16/45 (35%)	13/45 (29%)	1,23 [0,68; 2,25]	0,50	-
		18 tygodni	[118]-[119]	16/48 (33%)	7/47 (15%)	2,24 [1,05; 4,93]	0,04	6 [3; 87]
	Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (fixed effects) Cochran Q = 1,403433 (df = 1) P = 0,2361					1,59 [0,98; 2,56]	0,06	-
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	17/48 (35%)	7/47 (15%)	2,38 [1,13; 5,19]	0,02	5 [3; 33]
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	18/47 (38%)	7/47 (15%)	2,57 [1,23; 5,57]	0,01	5 [3; 18]
Zmęczenie*	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	5/45 (11%)	5/45 (11%)	1,00 [0,33; 3,04]	1,00	-

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)
 - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramatu n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p między analizowanymi grupami*	NNH/NNT [CI 95%]*
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	3/45 (7%)	5/45 (11%)	0,60 [0,17; 2,14]	0,46	-
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	9/45 (20%)	5/45 (11%)	1,80 [0,69; 4,82]	0,25	-
		18 tygodni	[118]-[119]	18/48 (38%)	4/47 (9%)	4,41 [1,73; 11,81]	0,0009	4 [3; 8]
		Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (fixed effects) Cochran Q = 1,529803 (df = 1) P = 0,2161					2,97 [1,47; 5,97]	0,002
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	11/48 (23%)	4/47 (9%)	2,69 [0,98; 7,62]	0,06	-
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	11/47 (23%)	4/47 (9%)	2,75 [1,01; 7,78]	0,06	-
Zaburzenia myślenia*	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	9/45 (20%)	1/45 (2%)	9,00 [1,58; 53,95]	0,01	6 [4; 18]
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	6/45 (13%)	1/45 (2%)	6,00 [1,01; 37,26]	0,05	-
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	14/45 (30%)	1/45 (2%)	14,00 [2,55; 81,77]	0,0003	4 [3; 7]
		18 tygodni	[118]-[119]	16/48 (33%)	3/47 (6%)	5,22 [1,78; 16,09]	0,0011	4 [3; 9]
		Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (fixed effects) Cochran Q = 0,739238 (df = 1) P = 0,3899					7,40 [2,72; 20,13]	<0,0001
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	21/48 (44%)	3/47 (6%)	6,85 [2,41; 20,70]	0,0001	3 [2; 5]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramát n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p między analizowanymi grupami*	NNH/NNT [CI 95%]*
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	12/47 (26%)	3/47 (6%)	4,00 [1,32; 12,66]	0,01	6 [3; 22]
Ból głowy*	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	13/45 (29%)	13/45 (29%)	1,00 [0,53; 1,90]	1,00	-
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	14/45 (31%)	13/45 (29%)	1,08 [0,58; 2,02]	0,82	-
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	13/45 (28%)	13/45 (29%)	1,00 [0,53; 1,90]	1,00	-
		18 tygodni	[118]-[119]	16/48 (33%)	15/47 (32%)	1,04 [0,59; 1,86]	0,88	-
	Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (fixed effects) Cochran Q = 0,009632 (df = 1) P = 0,9218					1,02 [0,66; 1,58]	0,92	-
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	13/48 (27%)	15/47 (32%)	0,85 [0,46; 1,57]	0,61	-
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	9/47 (19%)	15/47 (32%)	0,60 [0,29; 1,21]	0,16	-
Ataksja*	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	9/45 (20%)	4/45 (9%)	2,25 [0,80; 6,54]	0,14	-
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	13/45 (29%)	4/45 (9%)	3,25 [1,23; 8,98]	0,02	6 [3; 26]
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	12/45 (26%)	4/45 (9%)	3,00 [1,12; 8,37]	0,03	6 [3; 50]
		18 tygodni	[118]-[119]	7/48 (15%)	4/47 (9%)	1,71 [0,57; 5,22]	0,36	-

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)
 - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramatu n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p między analizowanymi grupami*	NNH/NNT [CI 95%]*
		Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (fixed effects) Cochran Q = 0,491022 (df = 1) P = 0,4835				2,35 [1,09; 5,10]	0,03	9 [5; 63]
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	9/48 (19%)	4/47 (9%)	2,20 [0,78; 6,42]	0,15	-
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	9/47 (19%)	4/47 (9%)	2,25 [0,79; 6,55]	0,14	-
Senność*	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	13/45 (29%)	4/45 (9%)	3,25 [1,23; 8,98]	0,02	5 [3; 26]
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	12/45 (27%)	4/45 (9%)	3,00 [1,12; 8,37]	0,03	6 [3; 50]
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	14/45 (30%)	4/45 (9%)	3,50 [1,33; 9,59]	0,01	5 [3; 17]
		18 tygodni	[118]-[119]	6/48 (13%)	6/47 (13%)	0,98 [0,35; 2,70]	0,97	-
		Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (random effects) Cochran Q = 2,874615 (df = 1) P = 0,09				1,86 [0,53; 6,51]	0,33	-
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	15/48 (31%)	6/47 (13%)	2,45 [1,08; 5,72]	0,03	6 [3; 57]
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	16/47 (34%)	6/47 (13%)	2,67 [1,19; 6,18]	0,02	5 [3; 24]
Oczopląs	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	8/45 (18%)	8/45 (18%)	1,00 [0,42; 2,37]	1,00	-
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	9/45 (20%)	8/45 (18%)	1,13 [0,49; 2,60]	0,79	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramát n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p między analizowanymi grupami*	NNH/NNT [CI 95%]*
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	7/45 (15%)	8/45 (18%)	0,88 [0,36; 2,14]	0,78	-
		18 tygodni	[118]-[119]	4/48 (8%)	8/47 (17%)	0,49 [0,16; 1,42]	0,20	-
		Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (fixed effects) Cochran Q = 0,608277 (df = 1) P = 0,4354				0,68 [0,33; 1,39]	0,29	-
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	11/48 (23%)	8/47 (17%)	1,35 [0,61; 3,01]	0,48	-
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	13/47 (28%)	8/47 (17%)	1,63 [0,76; 3,53]	0,22	-
Parestezje*	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	8/45 (18%)	1/45 (2%)	8,00 [1,39; 48,39]	0,01	7 [4; 27]
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	9/45 (20%)	1/45 (2%)	9,00 [1,58; 53,95]	0,01	6 [4; 18]
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	4/45 (9%)	1/45 (2%)	4,00 [0,63; 26,13]	0,17	-
		18 tygodni	[118]-[119]	11/48 (23%)	3/47 (6%)	3,59 [1,17; 11,48]	0,02	7 [4; 42]
	Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (fixed effects) Cochran Q = 0,007368 (df = 1) P = 0,9316				3,69 [1,28; 10,62]	0,02	9 [5; 31]	
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	9/48 (19%)	3/47 (6%)	2,94 [0,93; 9,63]	0,07	-
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	6/47 (13%)	3/47 (6%)	2,00 [0,58; 7,00]	0,30	-

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)
 - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramatu n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p między analizowanymi grupami*	NNH/NNT [CI 95%]*
Podwójne widzenie	200 mg	16 tygodni	[113]-[114]	3/45 (7%)	2/45 (4%)	1,50 [0,31; 7,27]	0,65	-
	400 mg	16 tygodni	[113]-[114]	11/45 (24%)	2/45 (4%)	5,50 [1,48; 21,43]	0,01	5 [3; 17]
	600 mg	16 tygodni	[113]-[114]	3/45 (7%)	2/45 (4%)	1,50 [0,31; 7,27]	0,65	-
		18 tygodni	[118]-[119]	7/48 (15%)	6/47 (13%)	1,14 [0,43; 3,04]	0,80	-
		Metaanaliza [113]-[114], [118]-[119] (fixed effects) Cochran Q = 0,070401 (df = 1) P = 0,7908					1,23 [0,51; 2,95]	0,64
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	10/48 (21%)	6/47 (13%)	1,63 [0,67; 4,05]	0,30	-
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	13/47 (28%)	6/47 (13%)	2,17 [0,94; 5,16]	0,07	-
Stan splątania	600 mg	18 tygodni	[118]-[119]	10/48 (21%)	4/47 (9%)	2,45 [0,88; 7,02]	0,09	-
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	14/48 (23%)	4/47 (9%)	3,43 [1,30; 9,42]	0,01	5 [3; 20]
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	13/47 (28%)	4/47 (9%)	3,25 [1,22; 9,00]	0,02	6 [3; 27]
Anoreksja	600 mg	18 tygodni	[118]-[119]	5/48 (10%)	2/47 (4%)	2,45 [0,58; 10,61]	0,25	-
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	3/48 (6%)	2/47 (4%)	1,47 [0,31; 7,13]	0,67	-
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	10/47 (21%)	2/47 (4%)	5,00 [1,33; 19,69]	0,01	6 [4; 26]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Topiramát n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p między analizowanymi grupami*	NNH/NNT [CI 95%]*
Zaburzenia koncentracji	600 mg	18 tygodni	[118]-[119]	8/48 (17%)	0/47 (0%)	Peto OR=8,49 [2,01; 35,84]	0,004	6 [4; 12]
	800 mg	18 tygodni	[118]-[119]	4/48 (8%)	0/47 (0%)	Peto OR=7,22 [1,05; 56,63]	0,04	12 [6; 257]
	1000 mg	18 tygodni	[118]-[119]	10/47 (21%)	0/47 (0%)	Peto OR=9,15 [2,48; 33,74]	0,001	5 [3; 9]

* obliczone w oparciu o dostępne dane z publikacji.

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

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki ryzyka względnego dla częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie topiramatu w dawce 200 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia działań niepożądanych**, takich jak:

- **zaburzenia myślenia** (badanie [113]-[114]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 200 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia myślenia w okresie 16 tygodni terapii,
- **senność** (badanie [113]-[114]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 200 mg/dobę 5 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 16 tygodni terapii,
- **parestezje** (badanie [113]-[114]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 7 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 200 mg/dobę 7 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są parestezje w okresie 16 tygodni terapii.

Podanie topiramatu w dawce 200 mg/dobę, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **nie wpłynęło istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych**: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, ataksja, oczopląs, podwójne widzenie ($p>0,05$).

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki ryzyka względnego dla częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie topiramatu w dawce 400 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia działań niepożądanych**, takich jak:

- **ataksja** (badanie [113]-[114]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 400 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest ataksja w okresie 16 tygodni terapii,
- **senność** (badanie [113]-[114]) $p=0,03$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 400 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 16 tygodni terapii,
- **parestezje** (badanie [113]-[114]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 400 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są parestezje w okresie 16 tygodni terapii,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- **podwójne widzenie** (badanie [113]-[114]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 400 mg/dobę 5 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest podwójne widzenie w okresie 16 tygodni terapii.

Podanie topiramatu w dawce 400 mg/dobę nie wpływa istotnie statystycznie w porównaniu do aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych**: poważne działania niepożądane, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, oczopląs ($p>0,05$) oraz zaburzenia myślenia ($p=0,05$).

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki ryzyka względnego dla częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia działań niepożądanych**, takich jak:

- **rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** (metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 8 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę 8 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich zrezygnuje z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **zaburzenia myślenia** (metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) $p<0,0001$; parametr NNH wyniósł 4 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę 4 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia myślenia w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **zmęczenie** (metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) $p=0,002$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest zmęczenie w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **ataksja** (metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) $p=0,03$; parametr NNH 9 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę 9 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są ataksje w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **parestezje** (metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 9 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę 9 pacjentom, zamiast aktywnego placebo,

spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są parestezje w okresie 16-18 tygodni terapii,

- **zaburzenia koncentracji** (badanie [118]-[119]) $p=0,004$; parametr NNH wyniósł 6; co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia koncentracji w okresie 16-18 tygodni terapii.

Podanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych**: poważne działania niepożądane, zawroty głowy, ból głowy, senność, oczopląs, podwójne widzenie, stan splątania, anoreksja ($p>0,05$).

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki ryzyka względnego dla częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie topiramatu w dawce 800 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia działań niepożądanych**, takich jak:

- **zaburzenia myślenia** (badanie [118]-[119]) $p=0,0001$; parametr NNH wyniósł 3 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 800 mg/dobę 3 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia myślenia w okresie 18 tygodni terapii,
- **senność** (badanie [118]-[119]) $p=0,03$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 800 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 18 tygodni terapii,
- **stan splątania** (badanie [118]-[119]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 800 mg/dobę 5 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest stan splątania w okresie 18 tygodni terapii,
- **zaburzenia koncentracji** (badanie [118]-[119]) $p=0,04$; parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 800 mg/dobę 12 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia koncentracji w okresie 18 tygodni terapii.

Podanie topiramatu w dawce 800 mg/dobę, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **nie wpływa istotnie**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

statystycznie na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych: poważne działania niepożądane, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, zmęczenie, ból głowy, ataksja, oczopląs, parestezja, podwójne widzenie, anoreksja ($p > 0,05$).

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki ryzyka względnego dla częstości występowania działań niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia działań niepożądanych**, takich jak:

- **rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych** (badanie [118]-[119]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 7 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę 7 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 18 tygodni terapii,
- **zawroty głowy** (badanie [118]-[119]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę 5 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zawroty głowy w okresie 18 tygodni terapii,
- **zaburzenia myślenia** (badanie [118]-[119]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia myślenia w okresie 18 tygodni terapii,
- **senność** (badanie [118]-[119]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę 5 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest senność w okresie 18 tygodni terapii,
- **stan splątania** (badanie [118]-[119]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest stan splątania w okresie 18 tygodni terapii,
- **anoreksja** (badanie [118]-[119]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest anoreksja w okresie 18 tygodni terapii,
- **zaburzenia koncentracji** (badanie [118]-[119]) $p=0,001$; parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę 5 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim są zaburzenia koncentracji w okresie 18 tygodni terapii.

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Podanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę nie wpływa istotnie statystycznie w porównaniu do aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych:** poważne działania niepożądane, zmęczenie, ból głowy, ataksja, oczopląs, parestezje, podwójne widzenie ($p > 0,05$).

Retygabina (600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę) vs topiramat (200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000 mg/dobę) – porównanie pośrednie przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie)

Porównanie pośrednie retygabiny w dobowych dawkach wynoszących: 600 mg, 900 mg i 1200 mg, z topiramatem podawanym w dobowych dawkach wynoszących: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg, poprzez aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych. W przypadku dawki topiramatu 600 mg/dobę przeprowadzono metaanalizę wyników dwóch badań [113]-[114], [118]-[119].

Tabela 50. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowych dawkach: 600 mg, 900 mg i 1200 mg, w porównaniu do topiramatu podawanego w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg lub 1000 mg, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [3], [113]-[114], [118]-[119].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Topiramat vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Poważne działania niepożądane			
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
Poważne działania niepożądane RR/Peto OR [95% CI]	RR=0,96 [0,39; 2,38]* p=0,93	Peto OR=7,56 [0,47; 122,76]* p=0,15	p>0,05
	Peto OR=0,13 [0,01; 2,46]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
Poważne działania niepożądane RR/Peto OR [95% CI]	RR=0,38 [0,11; 1,27]* p=0,13	Peto OR=7,56 [0,47; 122,76]* p=0,15	p>0,05
	Peto OR=0,05 [0,00; 1,07]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
Poważne działania niepożądane	RR=1,13 [0,48; 2,69]*	Peto OR=7,56	p>0,05

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

RR/Peto OR [95% CI]	p=0,79	[0,47; 122,76]* p=0,15	
	Peto OR=0,15 [0,01; 2,89]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 600 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Poważne działania niepożądane</u> RR [95% CI]	0,96 [0,39; 2,38]* p=0,93	0,98 [0,10; 9,22]* p=0,99	p>0,05
	0,98 [0,05; 17,80]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 600 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Poważne działania niepożądane</u> RR [95% CI]	0,38 [0,11; 1,27]* p=0,13	0,98 [0,10; 9,22]* p=0,99	p>0,05
	0,39 [0,02; 8,04]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 600 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Poważne działania niepożądane</u> RR [95% CI]	1,13 [0,48; 2,69]* p=0,79	0,98 [0,10; 9,22]* p=0,99	p>0,05
	1,16 [0,06; 20,65]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Poważne działania niepożądane</u> RR/Peto OR [95% CI]	0,96 [0,39; 2,38]* p=0,93	Peto OR=0,13 [0,00; 6,79]* p=0,31	p>0,05
	Peto OR=7,22 [0,13; 414,82]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Poważne działania niepożądane</u> RR/Peto OR [95% CI]	0,38 [0,11; 1,27]* p=0,13	Peto OR=0,13 [0,00; 6,79]* p=0,31	p>0,05
	Peto OR=2,92 [0,05; 177,10]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Poważne działania niepożądane</u> RR/Peto OR [95% CI]	1,13 [0,48; 2,69]* p=0,79	Peto OR=0,13 [0,00; 6,79]* p=0,31	p>0,05
	Peto OR=8,64 [0,15; 489,75]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Poważne działania niepożądane</u> RR [95% CI]	0,96 [0,39; 2,38]* p=0,93	2,00 [0,27; 15,00]* p=0,56	p>0,05
	0,48 [0,04; 6,12]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Poważne działania niepożądane</u> RR [95% CI]	0,38 [0,11; 1,27]* p=0,13	2,00 [0,27; 15,00]* p=0,56	p>0,05

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

	0,19 [0,01; 2,81]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Poważne działania niepożądane</u> RR [95% CI]	1,13 [0,48; 2,69]* p=0,79	2,00 [0,27; 15,00]* p=0,56	p>0,05
	0,57 [0,05; 7,09]		
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych			
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u> RR [95% CI]	1,36 [0,70; 2,67]* p=0,38	0,67 [0,14; 3,20]* p=0,65	p>0,05
	2,04 [0,31; 13,24]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u> RR [95% CI]	1,60 [0,84; 3,09]* p=0,16	0,67 [0,14; 3,20]* p=0,65	p>0,05
	2,40 [0,37; 15,47]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u> RR [95% CI]	2,34 [1,30; 4,29]* p=0,004	0,67 [0,14; 3,20]* p=0,65	p>0,05
	3,51 [0,5; 22,17]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u> RR [95% CI]	1,36 [0,70; 2,67]* p=0,38	1,33 [0,35; 5,10]* p=0,70	p>0,05
	1,02 [0,21; 5,02]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u> RR [95% CI]	1,60 [0,84; 3,09]* p=0,16	1,33 [0,35; 5,10]* p=0,70	p>0,05
	1,20 [0,25; 5,85]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u> RR [95% CI]	2,34 [1,30; 4,29]* p=0,004	1,33 [0,35; 5,10]* p=0,70	p>0,05
	1,75 [0,37; 8,36]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u> RR [95% CI]	1,36 [0,70; 2,67]* p=0,38	3,96 [1,37; 11,48]* p=0,01	p>0,05
	0,42 [0,11; 1,55]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u>	1,60 [0,84; 3,09]* p=0,16	3,96 [1,37; 11,48]* p=0,01	p>0,05

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

RR [95% CI]	0,50 [0,14; 1,80]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u>	2,34 [1,30; 4,29]* p=0,004	3,96 [1,37; 11,48]* p=0,01	p>0,05
RR [95% CI]	0,73 [0,21; 2,56]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u>	1,36 [0,70; 2,67]* p=0,38	4,90 [0,80; 31,07]* p=0,10	p>0,05
RR [95% CI]	0,28 [0,03; 2,55]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u>	1,60 [0,84; 3,09]* p=0,16	4,90 [0,80; 31,07]* p=0,10	p>0,05
RR [95% CI]	0,33 [0,04; 2,98]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u>	2,34 [1,30; 4,29]* p=0,004	4,90 [0,80; 31,07]* p=0,10	p>0,05
RR [95% CI]	0,48 [0,05; 4,29]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u>	1,36 [0,70; 2,67]* p=0,38	8,00 [1,38; 48,43]* p=0,01	p>0,05
RR [95% CI]	0,17 [0,02; 1,46]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u>	1,60 [0,84; 3,09]* p=0,16	8,00 [1,38; 48,43]* p=0,01	p>0,05
RR [95% CI]	0,20 [0,02; 1,71]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u>	2,34 [1,30; 4,29]* p=0,004	8,00 [1,38; 48,43]* p=0,01	p>0,05
RR [95% CI]	0,29 [0,03; 2,45]		
Zawroty głowy			
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zawroty głowy</u>	1,92 [0,64; 5,85]* p=0,26	1,23 [0,68; 2,25]* p=0,50	p>0,05
RR [95% CI]	1,56 [0,42; 5,81]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]			

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	4,29 [1,59; 11,87]* p=0,003	1,23 [0,68; 2,25]* p=0,50	0,01<p<0,05
	3,49 [1,04; 11,73]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	4,30 [1,61; 11,79]* p=0,002	1,23 [0,68; 2,25]* p=0,50	0,01<p<0,05
	3,50 [1,05; 11,66]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	1,92 [0,64; 5,85]* p=0,26	1,15 [0,63; 2,14]* p=0,65	p>0,05
	1,66 [0,44; 6,23]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	4,29 [1,59; 11,87]* p=0,003	1,15 [0,63; 2,14]* p=0,65	0,01<p<0,05
	3,72 [1,10; 12,60]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	4,30 [1,61; 11,79]* p=0,002	1,15 [0,63; 2,14]* p=0,65	0,01<p<0,05
	3,73 [1,11; 12,52]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	1,92 [0,64; 5,85]* p=0,26	1,59 [0,98; 2,56]* p=0,06	p>0,05
	1,25 [0,35; 4,42]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	4,29 [1,59; 11,87]* p=0,003	1,59 [0,98; 2,56]* p=0,06	p>0,05
	2,74 [0,83; 9,08]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	4,30 [1,61; 11,79]* p=0,002	1,59 [0,98; 2,56]* p=0,06	p>0,05
	2,81 [0,89; 8,84]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	1,92 [0,64; 5,85]* p=0,26	2,38 [1,13; 5,19]* p=0,02	p>0,05
	0,81 [0,20; 3,29]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Zawroty głowy,</u>	4,29 [1,59; 11,87]*	2,38 [1,13; 5,19]*	p>0,05

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

RR [95% CI]	p=0,003	p=0,02	
	1,81 [0,49; 6,70]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	4,30 [1,61; 11,79]* p=0,002	2,38 [1,13; 5,19]* p=0,02	p>0,05
	1,81 [0,49; 6,66]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	1,92 [0,64; 5,85]* p=0,26	2,57 [1,23; 5,57]* p=0,01	p>0,05
	0,75 [0,18; 3,03]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	4,29 [1,59; 11,87]* p=0,003	2,57 [1,23; 5,57]* p=0,01	p>0,05
	1,67 [0,45; 6,16]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	4,30 [1,61; 11,79]* p=0,002	2,57 [1,23; 5,57]* p=0,01	p>0,05
	1,67 [0,46; 6,13]		
Zaburzenia myślenia			
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zaburzenia myślenia</u> , RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,64 [1,86; 31,34]* p=0,005	9,00 [1,58; 53,95]* p=0,01	p>0,05
	Peto OR=1,29 [0,19; 8,82]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zaburzenia myślenia</u> , RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=8,25 [2,32; 29,39]* p=0,001	9,00 [1,58; 53,95]* p=0,01	p>0,05
	Peto OR=1,39 [0,22; 8,61]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zaburzenia myślenia</u> , RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,28 [1,91; 27,65]* p=0,004	9,00 [1,58; 53,95]* p=0,01	p>0,05
	Peto OR=1,23 [0,19; 7,95]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zaburzenia myślenia</u> , RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,64 [1,86; 31,34]*	6,00 [1,01; 37,26]* p=0,05	p>0,05

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

	p=0,005		
	Peto OR=1,65 [0,21; 13,28]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=8,25 [2,32; 29,39]* p=0,001	6,00 [1,01; 37,26]* p=0,05	p>0,05
	Peto OR=1,78 [0,24; 13,07]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,28 [1,91; 27,65]* p=0,004	6,00 [1,01; 37,26]* p=0,05	p>0,05
	Peto OR=1,57 [0,21; 12,02]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,64 [1,86; 31,34]* p=0,005	7,40 [2,72; 20,13]* p<0,0001	p>0,05
	Peto OR=1,21 [0,25; 5,96]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=8,25 [2,32; 29,39]* p=0,001	7,40 [2,72; 20,13]* p<0,0001	p>0,05
	Peto OR=1,31 [0,30; 5,69]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,28 [1,91; 27,65]* p=0,004	7,40 [2,72; 20,13]* p<0,0001	p>0,05
	Peto OR=1,15 [0,25; 5,31]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,64 [1,86; 31,34]* p=0,005	6,85 [2,41; 20,70]* p=0,0001	p>0,05
	Peto OR=1,08 [0,20; 5,81]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=8,25 [2,32; 29,39]* p=0,001	6,85 [2,41; 20,70]* p=0,0001	p>0,05
	Peto OR=1,16 [0,24; 5,59]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,28 [1,91; 27,65]* p=0,004	6,85 [2,41; 20,70]* p=0,0001	p>0,05

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

		Peto OR=1,03 [0,20; 5,20]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]				
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,64 [1,86; 31,34]* p=0,005	4,00 [1,32; 12,66]* p=0,01	Peto OR=1,86 [0,31; 11,12]	p>0,05
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]				
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=8,25 [2,32; 29,39]* p=0,001	4,00 [1,32; 12,66]* p=0,01	Peto OR=2,01 [0,37; 10,77]	p>0,05
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]				
<u>Zaburzenia myślenia.</u> RR/ Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,28 [1,91; 27,65]* p=0,004	4,00 [1,32; 12,66]* p=0,01	Peto OR=1,77 [0,31; 9,98]	p>0,05
Ból głowy				
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]				
<u>Ból głowy.</u> RR [95% CI]	1,06 [0,48; 2,33]* p=0,90	1,00 [0,53; 1,90]* p=1,00	1,06 [0,37; 2,98]	p>0,05
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]				
<u>Ból głowy.</u> RR [95% CI]	1,52 [0,73; 3,16]* p=0,27	1,00 [0,53; 1,90]* p=1,00	1,52 [0,56; 4,08]	p>0,05
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]				
<u>Ból głowy.</u> RR [95% CI]	1,63 [0,81; 3,33]* p=0,18	1,00 [0,53; 1,90]* p=1,00	1,63 [0,62; 4,30]	p>0,05
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 400 mg/dobę [113]-[114]				
<u>Ból głowy.</u> RR [95% CI]	1,06 [0,48; 2,33]* p=0,90	1,08 [0,58; 2,02]* p=0,82	0,98 [0,35; 2,74]	p>0,05
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 400 mg/dobę [113]-[114]				
<u>Ból głowy.</u> RR [95% CI]	1,52 [0,73; 3,16]* p=0,27	1,08 [0,58; 2,02]* p=0,82	1,41 [0,53; 3,75]	p>0,05

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 400 mg/dobę [113]-[114]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,63 [0,81; 3,33]* p=0,18	1,08 [0,58; 2,02]* p=0,82	p>0,05
	1,51 [0,58; 3,95]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,06 [0,48; 2,33]* p=0,90	1,02 [0,66; 1,58]* p=0,92	p>0,05
	1,03 [0,41; 2,58]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,52 [0,73; 3,16]* p=0,27	1,02 [0,66; 1,58]* p=0,92	p>0,05
	1,48 [0,62; 3,51]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,63 [0,81; 3,33]* p=0,18	1,02 [0,66; 1,58]* p=0,92	p>0,05
	1,59 [0,69; 3,69]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,06 [0,48; 2,33]* p=0,90	0,85 [0,46; 1,57]* p=0,61	p>0,05
	1,24 [0,45; 3,46]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,52 [0,73; 3,16]* p=0,27	0,85 [0,46; 1,57]* p=0,61	p>0,05
	1,79 [0,67; 4,73]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,63 [0,81; 3,33]* p=0,18	0,85 [0,46; 1,57]* p=0,61	p>0,05
	1,92 [0,74; 4,99]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 1000 mg/dobę [118]-[119]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,06 [0,48; 2,33]* p=0,90	0,60 [0,29; 1,21]* p=0,16	p>0,05
	1,76 [0,60; 5,20]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 1000 mg/dobę [118]-[119]			
Ból głowy, RR [95% CI]	1,52 [0,73; 3,16]* p=0,27	0,60 [0,29; 1,21]* p=0,16	p>0,05
	2,53 [0,89; 7,14]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 1000 mg/dobę [118]-[119]			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Ból głowy, RR [95% CI]	1,63 [0,81; 3,33]* p=0,18	0,60 [0,29; 1,21]* p=0,16	p>0,05
	2,72 [0,98; 7,54]		
Senność			
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]			
Senność, RR [95% CI]	2,72 [1,16; 6,48]* p=0,02	3,25 [1,23; 8,98]* p=0,02	p>0,05
	0,84 [0,21; 3,29]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]			
Senność, RR [95% CI]	3,37 [1,47; 7,88]* p=0,003	3,25 [1,23; 8,98]* p=0,02	p>0,05
	1,04 [0,27; 4,02]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 200 mg/dobę [113]-[114]			
Senność, RR [95% CI]	3,62 [1,61; 8,36]* p=0,001	3,25 [1,23; 8,98]* p=0,02	p>0,05
	1,11 [0,29; 4,28]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 400 mg/dobę [113]-[114]			
Senność, RR [95% CI]	2,72 [1,16; 6,48]* p=0,02	3,00 [1,12; 8,37]* p=0,03	p>0,05
	0,91 [0,23; 3,60]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 400 mg/dobę [113]-[114]			
Senność, RR [95% CI]	3,37 [1,47; 7,88]* p=0,003	3,00 [1,12; 8,37]* p=0,03	p>0,05
	1,12 [0,29; 4,39]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 400 mg/dobę [113]-[114]			
Senność, RR [95% CI]	3,62 [1,61; 8,36]* p=0,001	3,00 [1,12; 8,37]* p=0,03	p>0,05
	1,21 [0,31; 4,68]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
Senność, RR [95% CI]	2,72 [1,16; 6,48]* p=0,02	1,86 [0,53; 6,51]* p=0,33	p>0,05
	1,45 [0,46; 4,59]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
Senność, RR [95% CI]	3,37 [1,47; 7,88]* p=0,003	1,86 [0,53; 6,51]* p=0,33	p>0,05

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

	1,79 [0,57; 5,59]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [113]-[114], [118]-[119]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	3,62 [1,61; 8,36]* p=0,001	1,86 [0,53; 6,51]* p=0,33	p>0,05
	1,93 [0,62; 5,94]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	2,72 [1,16; 6,48]* p=0,02	2,45 [1,05; 5,72]* p=0,03	p>0,05
	1,11 [0,32; 3,82]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	3,37 [1,47; 7,88]* p=0,003	2,45 [1,08; 5,72]* p=0,03	p>0,05
	1,38 [0,41; 4,66]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	3,62 [1,61; 8,36]* p=0,001	2,45 [1,08; 5,72]* p=0,03	p>0,05
	1,48 [0,44; 4,95]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	2,72 [1,16; 6,48]* p=0,02	2,67 [1,19; 6,18]* p=0,02	p>0,05
	1,02 [0,30; 3,48]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 1000 mg/dobę [118]-[119]			
Senność RR [95% CI]	3,37 [1,47; 7,88]* p=0,003	2,67 [1,19; 6,18]* p=0,02	p>0,05
	1,26 [0,38; 4,24]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Senność</u> , RR [95% CI]	3,62 [1,61; 8,36]* p=0,001	2,67 [1,19; 6,18]* p=0,02	p>0,05
	1,36 [0,41; 4,51]		
Stan splątania			
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Stan splątania</u> , RR [95% CI]	0,96 [0,31; 3,02]* p=0,95	2,45 [0,88; 7,02]* p=0,09	p>0,05
	0,39 [0,08; 1,99]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramat 600 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Stan splątania</u> , RR [95% CI]	1,62 [0,58; 4,56]* p=0,38	2,45 [0,88; 7,02]* p=0,09	p>0,05
	0,66 [0,14; 3,06]		

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 600 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Stan splątania,</u> RR [95% CI]	4,35 [1,81; 10,72]* p=0,0004	2,45 [0,88; 7,02]* p=0,09	p>0,05
	1,78 [0,43; 7,39]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Stan splątania,</u> RR [95% CI]	0,96 [0,31; 3,02]* p=0,95	3,43 [1,30; 9,42]* p=0,01	p>0,05
	0,28 [0,06; 1,38]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Stan splątania,</u> RR [95% CI]	1,62 [0,58; 4,56]* p=0,38	3,43 [1,30; 9,42]* p=0,01	p>0,05
	0,47 [0,11; 2,11]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 800 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Stan splątania,</u> RR [95% CI]	4,35 [1,81; 10,72]* p=0,0004	3,43 [1,30; 9,42]* p=0,01	p>0,05
	1,27 [0,32; 5,08]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Stan splątania,</u> RR [95% CI]	0,96 [0,31; 3,02]* p=0,95	3,25 [1,22; 9,00]* p=0,02	p>0,05
	0,30 [0,06; 1,46]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Stan splątania,</u> RR [95% CI]	1,62 [0,58; 4,56]* p=0,38	3,25 [1,22; 9,00]* p=0,02	p>0,05
	0,50 [0,11; 2,24]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs topiramát 1000 mg/dobę [118]-[119]			
<u>Stan splątania,</u> RR [95% CI]	4,35 [1,81; 10,72]* p=0,0004	3,25 [1,22; 9,00]* p=0,02	p>0,05
	1,34 [0,33; 5,39]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i topiramát vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

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

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

- retygabina 900 mg/dobę vs topiramat 200 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs topiramat 200 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs topiramat 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs topiramat 400 mg/dobę.

Podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia zawrotów głowy względem topiramatu stosowanego w dawkach: 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000 mg/dobę ($p > 0,05$). Ponadto, podawanie retygabiny w dawkach 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia zawrotów głowy względem topiramatu stosowanego w wyższych dawkach: 600 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000 mg/dobę.

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono także, że **podanie retygabiny w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia żadnego z pozostałych działań niepożądanych względem topiramatu we wszystkich analizowanych dawkach: 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000 mg/dobę**, takich jak: poważne działania niepożądane, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, ból głowy, senność, zaburzenia myślenia, stan splątania.

Ograniczenia dotyczące porównania retygabiny w odniesieniu do topiramatu przy wykorzystaniu wspólnego komparatora jakim było aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

Porównanie między retygabiną i topiramatem oparto na wynikach porównania pośredniego, które cechuje się następującymi ograniczeniami:

- porównywane badania różniły się okresem obserwacji w fazie wstępnej (8 tygodni w badaniu [1]-[3], [15], [16], [17] oraz 12 tygodni w badaniach [113]-[114], [118]-[119]),
- porównywane badania różniły się okresem fazy podwójnie zamaskowanej: 16 tygodni w badaniach [1]-[3], [15], [16], [17] i [113]-[114] oraz 18 tygodni w badaniu [118]-[119] (faza zwiększania dawki: 8 tygodni w badaniu [1]-[3], [15], [16], [17], 4 tygodnie w badaniu [113]-[114] i 6 tygodni w badaniu [118]-[119]; faza leczenia podtrzymującego: 8 tygodni w badaniu [1]-[3], [15], [16], [17] i 12 tygodni w badaniach [113]-[114], [118]-[119]),

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- ocena skuteczności klinicznej możliwa była jedynie dla jednego parametru - odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych; jest to jednak podstawowy parametr oceniany w metaanalizach innych autorów, dotyczących terapii padaczki,
- nie było możliwe porównanie wyników dotyczących niektórych punktów końcowych, odnoszących się do skuteczności klinicznej testowanych leków, ponieważ różniły się one definicjami analizowanych punktów końcowych lub sposobem ich przedstawienia np. zostały wyrażone tylko w formie mediany - redukcja częstości napadów padaczkowych [113]-[114], [118]-[119] lub odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ oraz 100% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych w badaniach [113]-[114], [118]-[119], a w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] w formie mediany i średniej lub przyjęto odmienne skale oceniające stan kliniczny pacjentów,
- również w odniesieniu do porównywanego punktu końcowego dotyczącego skuteczności klinicznej – odsetka odpowiedzi, ze względu na drobne różnice w definicjach, konieczne było przeliczenie danych z całej fazy podwójnie zamaskowanej w badaniach [113]-[114], [118]-[119], na 28-dniowe okresy jak w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17], co wpłynęło w pewnym stopniu na wiarygodność uzyskanych wyników,
- wielkość grup pacjentów otrzymujących poszczególne dawki leków również się różniła między badaniami: 45-48 chorych w grupach w badaniach z zastosowaniem topiramatu [113]-[114], [118]-[119] oraz 95-106 pacjentów w grupach leczonych retygabiną w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17],
- część pacjentów leczonych topiramatem otrzymywała nieco zredukowaną dawkę w porównaniu do tej założonej, jedynym wyjątkiem była grupa pacjentów przyjmująca dawkę 200 mg/dobę (średnia dobową dawkę topiramatu wyniosła: 391 mg/dobę zamiast 400 mg/dobę, 556 mg/dobę zamiast 600 mg/dobę w badaniu [113]-[114] oraz 544 mg/dobę zamiast 600 mg/dobę, 739 mg/dobę zamiast 800 mg/dobę i 799 mg/dobę zamiast 1000 mg/dobę; zaplanowane dawki osiągnęło 93% pacjentów otrzymujących aktywne placebo, 73% chorych w grupie 600 mg/dobę, 69% pacjentów w grupie 800 mg/dobę i 55% chorych w grupie 1000 mg/dobę [118]-[119]),
- również w przypadku retygabiny w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] była możliwość redukcji dobowej dawki leku,
- analizowane leki stosowane były jako terapia wspomagająca, oznacza to, że w każdej grupie chorych, nawet w tym samym badaniu, pacjenci leczeni byli nieco odmiennymi schematami terapii podstawowej, co mogło wpływać zarówno na skuteczność, jak i na bezpieczeństwo stosowanej terapii wspomagającej, a występujące działania niepożądane nie musiały być wyłącznie wynikiem działania retygabiny lub topiramatu, ale również stosowanej terapii podstawowej, jest to jednak problem wszystkich badań, w których stosuje się terapię złożoną,

- chorzy przyjmowali 1-2 dodatkowe leki wchodzące w skład terapii podstawowej, co mogło wpływać na metabolizm leku stosowanego jako terapia wspomagająca, ponieważ wiele leków stosowanych w terapii padaczki wpływa na aktywność enzymów wątrobowych, np. powszechnie stosowany kwas walproinowy silnie hamuje enzymy wątrobowe, co może wymagać stosowania niższych dawek analizowanych leków podawanych z tym preparatem, jak i leków terapii podstawowej,
- ocena skuteczności opierała się o wyniki zawarte w dziennikach napadów padaczkowych prowadzonych przez samych pacjentów, co mogło generować pewne błędy, szczególnie jeśli byli oni zobowiązani do rozróżniania rodzajów napadów padaczkowych, jednak z uwagi na fakt, iż wszystkie badania były podwójnie zamaskowane, ewentualny błąd dotyczył w równym stopniu obydwu ramion badawczych,
- w analizie profilu bezpieczeństwa działania niepożądane oceniane były przez badaczy według różnych skal np. COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] czy *World Health Organization* w badaniach [113]-[114], [118]-[119], ponadto w badaniach referencyjnych podawano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych według różnych zasad, np. występujące z częstotliwością $\geq 10\%$ w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i $\geq 20\%$ w badaniach [113]-[114], [118]-[119], jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych, co niwelowało prawdopodobnie ewentualne nieścisłości dotyczące terminologii,
- występujące działania niepożądane były również różnie definiowane, co to oznacza, że w różnych badaniach te same działania niepożądane mogły być w różny sposób opisywane, a bez definicji nie było to możliwe do zweryfikowania, stąd porównywano jedynie działania niepożądane identycznie opisywane,
- również dolny zakres wiekowy pacjentów w poszczególnych próbach klinicznych był różny: minimum 16 lat w grupie retygabiny i 18 lat w grupie topiramatu, jednak średnia wieku w większości badań była podobna – około 30-40 lat.

15.13.3. Podsumowanie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, nie udało się zidentyfikować badań o najwyższej wiarygodności, dotyczących bezpośredniego porównania retygabiny z topiramatem. Nie udało się również odnaleźć badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego tych dwóch substancji aktywnych. W związku z powyższym, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako wspólnego komparatora.

Porównanie pośrednie pomiędzy retygabiną a topiramatem oparto na wynikach badania 205 [3], [15] (retygabina w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg) oraz badania [113]-[114] (topiramat w

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

dobowych dawkach 200 mg i 400 mg), metaanalizy badań [113]-[114] i [118]-[119] (topiramát w dawce 600 mg/dobę) i badania [118]-[119] (topiramát w dobowych dawkach 800 mg i 1000 mg).

Wykazano, że **stosowanie topiramatu w dobowych dawkach 600 mg, 800 mg lub 1000 mg jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę** oraz **stosowanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę** ($0,01 < p < 0,05$) odnośnie odsetka pacjentów osiagających co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych.

Stosowanie retygabiny jest równie skuteczne co podawanie topiramatu ($p > 0,05$) odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

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

Analiza profilu bezpieczeństwa obu leków wykazała, że **stosowanie retygabiny w dawkach 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę w miejsce topiramatu w dawkach 200 mg/dobę lub 400 mg/dobę, istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zawrotów głowy** ($p < 0,05$). **Porównanie pozostałych kombinacji dawek obu leków** (retygabina w dawce 600 mg/dobę vs topiramát w dobowych dawkach 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1000 mg oraz retygabina w dobowych dawkach 900 mg i 1200 mg vs topiramát w dobowych dawkach 600 mg, 800 mg i 1000 mg) **wykazało brak istotnych statystycznie różnic między retygabiną a topiramatem odnośnie częstości występowania zawrotów głowy** ($p > 0,05$).

Stosowanie retygabiny w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia żadnego z pozostałych, analizowanych działań niepożądanych względem topiramatu we wszystkich

5.13. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem topiramatu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

analizowanych dawkach: 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę, takich jak: poważne działania niepożądane, rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, ból głowy, senność, zaburzenia myślenia, stan splątania ($p > 0,05$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.14. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z wigabatryną jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (Aneks).

Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, w których porównywano bezpośrednio zastosowanie retygabiny (Trobal[®]) z podawaniem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, umożliwiających porównanie pośrednie retygabiny z wigabatryną w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny z wigabatryną jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia), zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [20] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie retygabiny z innymi komparatorami ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których podawano retygabinę jako terapię wspomagającą w leczeniu padaczki lekoopornej. Z tego względu wybrano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z wigabatryną.

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdz. 2.4.), do analizy klinicznej zakwalifikowano wstępnie 20 randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie wigabatryny względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): [132]-[133], [134], [135], [136], [137] i [139], [138], [140], [141]-[143], [144], [145]-[146], [147]-[148], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158]-[159], [160], [161] (szczegółowe opisy patrz Aneks).

Spośród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań, wykluczono próby kliniczne przedstawione jedynie w formie doniesień konferencyjnych lub abstraktów, ponieważ nie zawierały one dokładnych definicji analizowanych punktów końcowych oraz istotnych informacji dotyczących liczby leków przyjmowanych przez pacjentów w ramach terapii wspomagającej, liczby napadów padaczkowych występujących w fazie wstępnej, a wskazujących na nasilenie choroby oraz innych istotnych danych. Wykluczone badania to: [149], [157], [158]-[159], [161] (szczegółowe opisy patrz Aneks).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Pozostałe badania opisano w publikacjach pełnotekstowych. Badania: [132]-[133], [134], [135], [136], [137] i [139], [138], [140], [144], [145]-[146], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [160], wykluczono z porównania pośredniego, ponieważ nie spełniały założonych kryteriów (pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną - napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez, średnia liczba napadów padaczkowych częściowych w miesiącu ≥ 4 , wiek pacjentów powyżej 16 roku życia, liczba przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych od 1 do 3, istnienie wspólnych punktów końcowych identycznie zdefiniowanych) z powodu:

- pojedynczego zamaskowania badania: [150], [151], [156], [160],
- przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [152] (10-58 lat), [155] (10-58 lat),
- średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu: [132] (≥ 6 napadów w 8 tygodni), [134] (≥ 6 napadów w 8 tygodni), [135] (≥ 9 napadów złożonych w czasie 2 miesięcy), [136] (≥ 1 napadu na miesiąc), [137] i [139] (≥ 6 napadów w 8 tygodni), [138] (nie podano), [140] (nie podano), [151] (≥ 3 napadów w miesiącu), [153] (nie podano), [160] (≥ 3 napadów w 1 tydzień),
- liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3: [136] (2-4 dodatkowe leki), [152] (1-4 dodatkowe leki), [160] (2-6 dodatkowych leków),
- innego schematu badania: [144] (8 tygodni – aktywne placebo, następnie 16 tygodni – wigabatryna), [145]-[146] (8 tygodni – wigabatryna, następnie 8 tygodni – faza podwójnie zamaskowana), [150] (2 miesiące – aktywne placebo, następnie 4-6 miesięcy – wigabatryna), [156] (4 tygodnie – aktywne placebo, następnie 20 tygodni – wigabatryna), [160] (4 tygodnie – wigabatryna, następnie 2 tygodnie aktywne placebo), [154] (brak fazy wypłukiwania między poszczególnymi okresami badania),
- stosowanie dawki wigabatryny innej niż zalecana - 2-3 g/dobę (patrz Aneks): [132]-[133] (2-4 g/dobę wigabatryny).

Jedynie badania: [141]-[143], [147]-[148], opisane w pełnotekstowych publikacjach, spełniały wymagane kryteria dotyczące metod badań:

- [141]-[143]: 17-53 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 1 napadu padaczkowego w ciągu 1 tygodnia obserwacji, wigabatryna w dawce: 3 mg/dobę, 4 tygodnie fazy wstępnej i 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie naprzemiennym,
- [147]-[148]: 17-50 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 1 napadu padaczkowego w ciągu 1 tygodnia obserwacji, wigabatryna w dawce: 2-3 g/dobę, brak fazy wstępnej i 7 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie naprzemiennym.

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Badania: [147]-[148] oraz [141]-[143], są badaniami w układzie naprzemiennym, w których porównywano wyniki uzyskane przez pacjentów podczas leczenia wigabatryną oraz podczas podawania aktywnego placebo w fazie podwójnie zamaskowanej. Natomiast, w badaniach z zastosowaniem retygabiny porównywano zmianę jaka zaszła od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej między grupą leczoną retygabiną oraz grupą otrzymującą aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Powyższa różnica wyklucza możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną i wigabatryną przez wspólny komparator – aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), odnośnie skuteczności klinicznej badanych leków. Możliwe jest jedynie porównanie pośrednie w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków.

Badania: [147]-[148] oraz [141]-[143] (wigabatryna vs aktywne placebo) można porównać z badaniem 205 [1]-[3], [15], [16], [17] (retygabina vs aktywne placebo), ponieważ są zbliżone pod względem charakterystyki populacji oraz metod badań: pacjenci z padaczką lekooporną (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nie), ≥ 1 napadu padaczkowego w ciągu 1 tygodnia obserwacji, wiek minimum 16 lat (17-53 lat [141]-[143], 17-50 lat [147]-[148], 16-70 lat badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17]), pacjenci otrzymywali 1-2 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe. Jednak, czas trwania poszczególnych faz w obu badaniach z zastosowaniem wigabatryny znacznie się różnił (7 tygodni [147]-[148] oraz 12 tygodni [141]-[143]) i zastosowane dobowe dawki leku (3 g [141]-[143] oraz 2-3 g [147]-[148]). Ze względu na krótki okres fazy podwójnie zamaskowanej (7 tygodni), badanie [147]-[148] wykluczono z porównania z retygabiną.

Badanie [141]-[143] (wigabatryna vs aktywne placebo) cechowała największa homogeniczność względem badania 205 [1]-[3], [15], [16], [17] (retygabina vs aktywne placebo). Jednak, ostatecznie nie przeprowadzono między nimi porównania pośredniego przez aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) odnośnie profilu bezpieczeństwa stosowania obu leków. Badanie [141]-[143] (wigabatryna vs aktywne placebo) wykluczono z porównania, ponieważ:

- obejmowało niewielką grupę pacjentów, zaledwie 24 chorych, co mogło wpłynąć na ich randomizację oraz wiarygodność uzyskanych wyników,
- nie opisano metody randomizacji badania i sposobu jego zamaskowania oraz nie podano dokładnej charakterystyki wyjściowej pacjentów,
- nie podano liczebności grup w każdej fazie badania,
- czas trwania choroby u poszczególnych pacjentów wyniósł 4-43 lat i istotnie się różnił od badania z zastosowaniem retygabiny,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- u 2 pacjentów rozpoznano napady uogólnione toniczno-kloniczne,
- w fazie podwójnie zamaskowanej przez pierwsze 6 tygodni pacjenci otrzymywali 2 g/dobę wigabatryny, a przez 6 kolejnych tygodni – 3 g/dobę wigabatryny,
- nie podano w oparciu o jaką skalę definiowano działania niepożądane.

W związku z powyższym, odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a wigabatryną zgodnie z założonymi wcześniej kryteriami.

Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (terapii *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia), odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a wigabatryną w oparciu o badania nierandomizowane.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania wigabatryny z aktywnym placebo w oparciu o próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17], 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20], na podstawie których zaprezentowano wyniki porównania retygabiny z aktywnym placebo.

W pierwszej kolejności zrezygnowano zatem z kryterium wykluczenia dotyczącego kwalifikacji pacjentów do badania w wieku powyżej 16 roku życia i porównywano średnią wieku badanej populacji: [152] (10-58 lat), [155] (10-58 lat). W badaniach [152] i [155] średnia wieku pacjentów wynosiła około 28 lat, więc była niższa niż w badaniach, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo: badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17] - około 34-38 lat oraz około 38 lat (Badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i około 36-38 lat (Badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]). Ponadto, badania [152] i [155] są badaniami w układzie naprzemiennym, w których porównywano wyniki uzyskane przez pacjentów podczas leczenia wigabatryną oraz podczas podawania aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w fazie podwójnie zamaskowanej. Natomiast, w badaniach z zastosowaniem retygabiny porównywano zmianę, jaka zaszła od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej między grupą leczoną retygabiną oraz grupą otrzymującą aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do

analizowanych punktów końcowych. Powyższa różnica wyklucza możliwość wnioskowania o różnicach w skuteczności obu leków, w związku z czym zdecydowano się nie przedstawiać porównania wigabatryny z aktywnym placebo na podstawie badań: [152] i [155].

Następnie poszukiwano badań, w których częstotliwość napadów padaczkowych w fazie wstępnej była taka sama jak w badaniach, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo, rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie (co najmniej 1 napad padaczkowy tygodniowo), pomimo stosowania innej liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Odnalezione badania nie spełniały założonego kryterium, gdyż: w badaniu [136] liczba napadów padaczkowych wynosiła ≥ 1 napad na miesiąc, pomimo stosowania 2-4 dodatkowych leków, w badaniu [160] liczba napadów padaczkowych wynosiła ≥ 3 tygodniowo, pomimo stosowania 2-6 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych, a badanie [152] (1-4 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe) wykluczono wcześniej z powodu wieku pacjentów oraz innego sposobu definiowania punktów końcowych. Nie zdecydowano się zatem na przedstawienie wyników porównania między wigabatryną i aktywnym placebo na podstawie żadnego z powyższych badań: [136], [160], [152].

Po analizie pozostałych badań porównujących wigabatrynę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) zdecydowano, że najbardziej zbliżone do badań, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo, są badania, w których częstotliwość napadów padaczkowych w fazie wstępnej wynosiła ≥ 6 napadów padaczkowych częściowych w czasie 8 tygodni fazy wstępnej badania: [132], [134], [137] i [139] oraz [151] (≥ 3 napadów w miesiącu). Zdecydowano się wykluczyć badania, w których nie przedstawiono średniej liczby napadów padaczkowych w fazie początkowej kwalifikującej pacjentów do uczestnictwa w badaniu: [138], [140], [153]. W badaniach [132] i [151] porównywano jedynie stosowanie innej niż zalecana dawki wigabatryny względem aktywnego placebo: 2-4 g/dobę w badaniu [132] oraz 4 mg/dobę w badaniu [151], podczas gdy zalecana maksymalna dawka leku wynosi 3 g/dobę (patrz Aneks 15.7.8.). W badaniu [134] porównywano stosowanie 3 dawek wigabatryny względem aktywnego placebo: 1 g/dobę, 3 g/dobę i 6 g/dobę, więc wzięto pod uwagę tylko wyniki podawania dawki 1 g/dobę wigabatryny (zalecana dawka początkowa) i 3 g/dobę wigabatryny (zalecana dawka maksymalna). Wyniki stosowania wigabatryny w dawce 1 g/dobę względem aktywnego placebo przedstawiono na podstawie badania [134], natomiast wyniki przyjmowania wigabatryny w dawce 3 g/dobę względem aktywnego placebo przedstawiono na podstawie metaanalizy badań [134] oraz [137] i [139].

Podsumowując, populacja oraz metody w badaniach [134], [137] i [139] (pomijając różnicę w liczbie napadów padaczkowych w fazie początkowej) była najbardziej zbliżona do populacji w badaniach

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

porównujących retygabinę z aktywnym placebo, rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie (patrz Aneks), więc zdecydowano się przedstawić wyniki porównania wigabatryny w dobowych dawkach 1 g i 3 g z aktywnym placebo na ich podstawie.

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

Tabela 51. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących wigabatrynę z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134], [137] i [139].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania**	Opublikowane
[134]	IIA	1999**	3	14 ośrodków Stanach Zjednoczonych	Hoechst Marion Roussel Inc.	<i>Superiority</i>	Tak
[137] i [139]	IIA	1996** i 1993**	3	Wieloośrodkowe, 15 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Marion Merrell Dow Inc.	<i>Superiority</i>	Tak

* podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

** data publikacji badania, nie podano okresu, w którym przeprowadzono badanie kliniczne.

15.15.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania wigabatryny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

Wyniki skuteczności klinicznej stosowania wigabatryny w dawce 1 g/dobę względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) przedstawiono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego [134] dla następujących punktów końcowych:

- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.

Wyniki skuteczności klinicznej stosowania wigabatryny w dawce 3 g/dobę względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) przedstawiono na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych opisanych w trzech publikacjach: [134], [137] i [139] dla następujących punktów końcowych:

- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego [137] i [139],
- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z 0-49% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego [137] i [139],
- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego [134],
- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych [134].

W obu badaniach [134], [137] i [139] punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych grup terapeutycznych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

15.3.1.1. Odsetek odpowiedzi - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%, odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych mieściła się w określonym przedziale oraz odsetek pacjentów u których nie występują napady padaczkowe

Tabela 52. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dobowej dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134], [137].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Wigabatryna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> .	3 g	8 tygodni	[137]	40/92 (43%)	17/90 (19%)	2,30 [1,44; 3,77]	0,0004	5 [3; 9]
	3 g	8 tygodni	[134]	22/43 (51%)	3/45 (7%)	7,67 [2,73; 23,01]	<0,0001	3 [2; 4]
	Metaanaliza (random effects) [134], [137] Cochran Q = 3,878341 (df = 1) p = 0,0489					3,78 [1,14; 12,47]	0,03	4 [3; 5]
Odsetek pacjentów, u których redukcja całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> wynosiła od 0% do 49%.	3 g	8 tygodni	[137]	34/92 (36,9%)	38/90 (42,2%)	0,88 [0,61; 1,25]	0,47	-

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Wigabatryna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.	3 g	8 tygodni	[134]	4/43 (9,3%)	0/45 (0,0%)	Peto OR =8,33 [1,13; 61,24]	0,04	11 [5; 103]
	3 g	8 tygodni	[137]	6/92 (6,5%)	1/90 (1,1%)	5,87 [0,96; 36,79]	0,06	-
	Metaanaliza (Pooled odds ratio) [134], [137] Cochran Q = 0,271425 (df = 1) p = 0,6024					Peto OR=5,45 [1,64; 18,15]	0,006	15 [9; 42]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 3 g jest istotnie bardziej skuteczne niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak:

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego (metaanaliza badań [134], [137]) $p=0,03$; parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie wigabatryny w dawce 3 g/dobę 4 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego,
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (metaanaliza badań [134], [137]) $p=0,006$; parametr NNT wyniósł 15 co oznacza, że podanie wigabatryny w dawce 3 g/dobę 15 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje, że 1 z nich będzie wolny od napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego.

Wigabatryna w dobowej dawce 3 g jest równie skuteczna co aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów, u których redukcja całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 0% do 49% ($p>0,05$).

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobat®) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Tabela 53. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dobowej dawce 1 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Wigabatryna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia <u>podtrzymującego</u> .	1 g	8 tygodni	[134]	11/45 (24%)	3/45 (7%)	3,67 [1,20; 11,69]	0,02	6 [4; 34]
Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.	1 g	8 tygodni	[134]	0/45 (0%)	0/45 (0%)	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 1 g jest istotnie bardziej skuteczne niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do punktu końcowego:

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego (badanie [134]) $p=0,02$; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie wigabatryny w dawce 1 g/dobę 6 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich $\geq 50\%$ redukcję całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego.

Zarówno w grupie przyjmującej wigabatrynę w dobowej dawce 1 g, jak i w grupie otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), żaden pacjent nie osiągnął całkowitej redukcji napadów padaczkowych.

15.15.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania wigabatryny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

Do analizy profilu bezpieczeństwa wigabatryny w dawce dobowej 3 g względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) zakwalifikowano dwa randomizowane badania kliniczne opisane w trzech publikacjach i doniesieniach konferencyjnych: [134] oraz [137] i [139] oraz jedno badanie kliniczne [134] do analizy profilu bezpieczeństwa wigabatryny w dawce dobowej 1 g. Wystąpienie działań niepożądanych oceniano w czasie 18 tygodni [134] oraz 16 tygodni [137] i [139] trwania badania. W poniższych tabelach przedstawiono procent oraz liczbę pacjentów doświadczających poszczególnych działań niepożądanych. Przeprowadzono także metaanalizę wyników dla identycznie opisanych działań niepożądanych w badaniach [134] oraz [137] i [139] dla wigabatryny w dawce 3 g/dobę.

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Tabela 54. Analiza profilu bezpieczeństwa wigabatryny w dobowej dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [134], [137].

Analizowany parametr kliniczny	Referencje	Dawka	Grupa badana Wigabatryna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [95% CI]*
Działania niepożądane ogółem	[134]	3 g	39/44 (88,6%)	35/45 (77,8%)	1,14 [0,94; 1,41]	0,17	-
	[137]	3 g	80/92 (87%)	77/90 (86%)	1,02 [0,90; 1,15]	0,06	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,036369 (df = 1) P = 0,3087				1,05 [0,95; 1,16]	0,30	-
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	[134]	3 g	5/44 (11,4%)	1/45 (2,2%)	5,11 [0,84; 32,40]	0,09	-
	[137]	3 g	7/92 (7,6%)	2/90 (2%)	3,42 [0,84; 14,27]	0,1	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,090848 (df = 1) P = 0,7631				3,98 [1,15; 13,77]	0,03	16 [8; 78]
Zmęczenie	[134]	3 g	13/44 (29,5%)	9/45 (20%)	1,48 [0,72; 3,08]	0,30	-
	[137]	3 g	18/92 (19,6%)	12/90 (13,3%)	1,47 [0,76; 2,85]	0,26	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,000174 (df = 1) P = 0,9895				1,47 [0,89; 2,42]	0,13	-
Senność	[134]	3 g	11/44 (25%)	12/45 (26,7%)	0,94 [0,47; 1,87]	0,86	-
	[137]	3 g	27/92 (29,3%)	12/90 (13,3%)	2,20 [1,21; 4,07]	0,009	7 [4; 24]
	Metaanaliza (random effects) Cochran Q = 3,221264 (df = 1) P = 0,0727				1,46 [0,63; 3,38]	0,37	-
Zawroty głowy	[134]	3 g	11/44 (25%)	5/45 (11,1%)	2,25 [0,89; 5,83]	0,09	-
Oczopląs	[134]	3 g	7/44 (15,9%)	3/45 (6,7%)	2,39 [0,72; 8,11]	0,17	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Podniecenie i niepokój	[134]	3 g	6/44 (13,6%)	2/45 (4,4%)	3,07 [0,75; 12,87]	0,13	-
Ból głowy	[134]	3 g	6/44 (13,6%)	6/45 (13,3%)	1,02 [0,37; 2,81]	0,96	-
	[137]	3 g	20/92 (21,7%)	15/90 (16,7%)	1,30 [0,72; 2,37]	0,39	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,154528 (df = 1) P = 0,6942				1,23 [0,73; 2,07]	0,45	-
Drżenie	[134]	3g	7/44 (15,9%)	7/45 (15,6%)	1,02 [0,40; 2,59]	0,96	-
	[137]	3 g	12/92 (13%)	4/90 (4,4%)	2,93 [1,04; 8,41]	0,04	12 [6; 260]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,043576 (df = 1) P = 0,1528				1,73 [0,86; 3,49]	0,13	-
Amnezja	[134]	3 g	5/44 (11,4%)	0/45 (0%)	Peto OR=8,32 [1,38; 50,07]	0,02	9 [5; 34]
Zaburzenia widzenia	[134]	3 g	7/44 (15,9%)	3/45 (6,7%)	2,39 [0,72; 8,11]	0,17	-
Ataksja	[134]	3 g	4/44 (9,1%)	3/45 (6,7%)	1,36 [0,36; 5,21]	0,67	-
Wzrost masy ciała	[134]	3 g	3/44 (6,8%)	2/45 (4,4%)	1,53 [0,32; 7,43]	0,63	-
Stan splątania	[134]	3 g	5/44 (11,4%)	0/45 (0%)	Peto OR=8,32 [1,38; 50,07]	0,02	9 [5; 34]
Depresja	[134]	3 g	2/44 (4,5%)	1/45 (2,2%)	2,05 [0,28; 15,32]	0,55	-
Zaburzenia koordynacji	[134]	3 g	2/44 (4,5%)	1/45 (2,2%)	2,05 [0,28; 15,32]	0,55	-
Biegunka	[134]	3 g	2/44 (4,5%)	1/45 (2,2%)	2,05 [0,28; 15,32]	0,55	-
Parestezje	[134]	3 g	3/44 (6,8%)	1/45 (2,2%)	3,07 [0,46; 21,02]	0,30	-
osłabienie odruchów	[134]	3 g	3/44 (6,8%)	1/45 (2,2%)	3,07 [0,46; 21,02]	0,30	-

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Nudności	[134]	3 g	1/44 (2,3%)	5/45 (11,1%)	0,20 [0,03; 1,25]	0,10	-
Astenia	[134]	3 g	2/44 (4,5%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,74 [0,48; 125,69]	0,15	-
Podwójne widzenie	[134]	3 g	1/44 (2,3%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,56 [0,15; 381,04]	0,31	-
Zaburzenia chodu	[134]	3 g	1/44 (2,3%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,56 [0,15; 381,04]	0,31	-
Zaburzenia myślenia	[134]	3 g	2/44 (4,5%)	1/45 (2,2%)	2,05 [0,28; 15,32]	0,55	-
Ból w klatce piersiowej	[134]	3 g	1/44 (2,3%)	2/45 (4,4%)	0,51 [0,07; 3,78]	0,57	-
Zaburzenia koncentracji	[134]	3 g	3/44 (6,8%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,92 [0,80; 78,20]	0,08	-
Zaburzenie miesiączkowania	[134]	3 g	2/44 (4,5%)	1/45 (2,2%)	2,05 [0,28; 15,32]	0,55	-
Wysypka	[134]	3 g	4/44 (9,1%)	1/45 (2,2%)	4,09 [0,64; 26,71]	0,16	-
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	[134]	3 g	0/44 (0%)	1/45 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,98]	0,32	-
Wymioty	[134]	3 g	0/44 (0%)	0/45 (0%)	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 3 g powoduje istotnie wyższe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **ryzyko wystąpienia:**

- **przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych** (metaanaliza badań [134] i [137]) $p=0,03$; parametr NNH wyniósł 16 co oznacza, że podanie wigabatryny w dawce 3 g/dobę 16 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 16-18 tygodni terapii,
- **drżenia** (badanie [137]) $p=0,04$; parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie wigabatryny w dawce 3 g/dobę 12 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działanie niepożądanego jakim jest drżenie w okresie 16 tygodni terapii,
- **senności** (badanie [137]) $p=0,009$, NNH wyniósł 7 co oznacza, że podanie wigabatryny w dawce 3 g/dobę 7 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działanie niepożądanego jakim jest senność w okresie 16 tygodni terapii,
- **amnezji** (badanie [134]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 9 co oznacza, że podanie wigabatryny w dawce 3 g/dobę 9 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działanie niepożądanego jakim jest amnezja w okresie 18 tygodni terapii,
- **stanu splątania** (badanie [134]) $p=0,02$; parametr NNH wyniósł 9 co oznacza, że podanie wigabatryny w dawce 3 g/dobę 9 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działanie niepożądanego jakim jest stan splątania w okresie 18 tygodni terapii.

Stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 3 g jest równie bezpieczne co aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **odnośnie częstości występowania:** działań niepożądanych ogółem, zmęczenia, senności, bólu głowy, drżenia (wynik metaanalizy badań [134] i [137]), zawrotów głowy, oczopląsu, podniecenia i niepokoju, zaburzeń widzenia, ataksji, wzrostu masy ciała, depresji, zaburzeń koordynacji, biegunki, parestezji, osłabienia odruchów, nudności, astenii, podwójnego widzenia, zaburzeń chodu, zaburzeń myślenia, bólu w klatce piersiowej, zaburzeń koncentracji, zaburzeń miesiączkowania, wysypki, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, wymiotów ($p>0,05$; wyniki pojedynczych badań).

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)
- porównanie pośrednie.

Tabela 55. Analiza profilu bezpieczeństwa wigabatryny w dobowej dawce 1 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [134].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Grupa badana Wigabatryna n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	1 g	3/46 (6,5%)	1/45 (2,2%)	2,93 [0,44; 20,12]	0,32	-
Działania niepożądane ogółem	1 g	38/46 (82,6%)	35/45 (77,8%)	1,06 [0,86; 1,33]	0,57	-
Zmęczenie	1 g	11/46 (23,9%)	9/45 (20%)	1,20 [0,56; 2,58]	0,65	-
Senność	1 g	10/46 (21,7%)	12/45 (26,7%)	0,82 [0,40; 1,67]	0,59	-
Zawroty głowy	1 g	4/46 (8,7%)	5/45 (11,1%)	0,78 [0,24; 2,54]	0,70	-
Oczopląs	1 g	8/46 (17,4%)	3/45 (6,7%)	2,61 [0,81; 8,69]	0,12	-
Podniecenie i niepokój	1 g	5/46 (10,9%)	2/45 (4,4%)	2,45 [0,58; 10,59]	0,25	-
Ból głowy	1 g	5/46 (10,9%)	6/45 (13,3%)	0,82 [0,28; 2,36]	0,72	-
Drżenie	1 g	5/46 (10,9%)	7/45 (15,6%)	0,70 [0,25; 1,94]	0,51	-
Amnezja	1 g	4/46 (8,7%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,74 [1,05; 56,83]	0,04	12 [5; 245]
Zaburzenia widzenia	1 g	1/46 (2,2%)	3/45 (6,7%)	0,33 [0,05; 2,19]	0,30	-
Ataksja	1 g	0/46 (0%)	3/45 (6,7%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,25]	0,08	-
Wzrost masy ciała	1 g	3/46 (6,5%)	2/45 (4,4%)	1,47 [0,31; 7,12]	0,67	-
Stan splątania	1 g	1/46 (2,2%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,23 [0,14; 364,46]	0,32	-
Depresja	1 g	2/46 (4,3%)	1/45 (2,2%)	1,96 [0,26; 14,67]	0,57	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Zaburzenia koordynacji,	1 g	4/46 (8,7%)	1/45 (2,2%)	3,91 [0,62; 26,57]	0,18	-
Biegunka	1 g	1/46 (2,2%)	1/45 (2,2%)	0,98 [0,10; 9,21]	0,99	-
Parestezje	1 g	2/46 (4,3%)	1/45 (2,2%)	1,96 [0,26; 14,67]	0,57	-
Oslabienie odruchów	1 g	2/46 (4,3%)	1/45 (2,2%)	1,96 [0,26; 14,67]	0,57	-
Nudności	1 g	5/46 (10,9%)	5/45 (11,1%)	0,98 [0,32; 2,98]	0,97	-
Astenia	1 g	2/46 (4,3%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,39 [0,46; 120,06]	0,16	-
Podwójne widzenie	1 g	1/46 (2,2%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,23 [0,14; 364,46]	0,32	-
Zaburzenia chodu	1 g	1/46 (2,2%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,23 [0,14; 364,46]	0,32	-
Zaburzenia myślenia	1 g	0/46 (0%)	1/45 (2,2%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,67]	0,31	-
Ból w klatce piersiowej	1 g	0/46 (0%)	2/45 (4,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,10]	0,15	-
Zaburzenia koncentracji	1 g	0/46 (0%)	0/45 (0%)	-	-	-
Zaburzenie miesiączkowania	1 g	3/46 (6,5%)	1/45 (2,2%)	2,93 [0,44; 20,12]	0,32	-
Wysypka	1 g	1/46 (2,2%)	1/45 (2,2%)	0,98 [0,10; 9,21]	0,99	-
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	1 g	1/46 (2,2%)	1/45 (2,2%)	0,98 [0,10; 9,21]	0,99	-
Wymioty	1 g	1/46 (2,2%)	0/45 (0%)	Peto OR=7,23 [0,14; 364,46]	0,32	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczano za pomocą Peto OR.

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 1 g powoduje istotnie większe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **ryzyko wystąpienia:**

- **amnezji** (badanie [134]) $p=0,04$; parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie wigabatryny w dawce 1 g/dobę 12 pacjentom, zamiast aktywnego placebo, spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego jakim jest amnezja w okresie 18 tygodni terapii.

Stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 1 g jest równie bezpieczne ($p>0,05$) **co aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), odnośnie częstości występowania: działań niepożądanych ogółem, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, zmęczenia, senności, stanu splątania, zawrotów głowy, oczopląsu, podniecenia i niepokoju, bólu głowy, drżenia, zaburzeń widzenia, ataksji, wzrostu masy ciała, depresji, zaburzeń koordynacji, biegunki, parestezji, osłabienia odruchów, nudności, astenii, podwójnego widzenia, zaburzeń chodu, zaburzeń myślenia, bólu w klatce piersiowej, zaburzeń koncentracji, zaburzeń miesiączkowania, wysypki, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, wymiotów.

15.15.3. Podsumowanie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, nie udało się zidentyfikować badań o najwyższej wiarygodności, dotyczących bezpośredniego porównania retygabiny z wigabatryną. Nie udało się również odnaleźć badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego tych dwóch substancji aktywnych. W związku z powyższym, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako wspólnego komparatora, jednak odstąpiono od tego porównania ze względu na różnice w częstości napadów padaczkowych w fazie początkowej badań.

Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania wigabatryny w dawce 1 g/dobę z aktywnym placebo na podstawie badania [134] oraz wigabatryny w dawce 3 g/dobę z aktywnym placebo na podstawie metaanalizy badań [134], [137].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykazano, że **stosowanie wigabatryny jest istotnie bardziej skuteczne od podania aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie takich punktów końcowych, jak:

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych dla wigabatryny w dawce 1 g/dobę ($p=0,02$) oraz wigabatryny w dawce 3 g/dobę ($p=0,03$),
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych dla wigabatryny w dawce 3 g/dobę ($p=0,006$).

Wigabatryna w dobowej dawce 3 g jest równie skuteczna co aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów, u których redukcja całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 0% do 49%, a **wigabatryna w dobowej dawce 1 g jest równie skuteczna co aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **odnośnie** całkowitej redukcji napadów padaczkowych ($p>0,05$).

U pacjentów przyjmujących wigabatrynę w dobowej dawce 1 g zaobserwowano istotnie większe, niż w grupie otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ryzyko wystąpienia** amnezji ($p<0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną wigabatryną, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w odniesieniu do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane ogółem, zmęczenie, senność, zawroty głowy, oczopląs, podniecenie i niepokój, ból głowy, drżenie, zaburzenia widzenia, ataksja, wzrost masy ciała, stan splątania, depresja, zaburzenia koncentracji, biegunka, parestezje, osłabienie odruchów, nudności, astenia, podwójne widzenie, zaburzenia chodu, zaburzenia myślenia, ból w klatce piersiowej, zaburzenia koncentracji, zaburzenia miesiączkowania, wysypka, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, wymioty ($p>0,05$).

5.15. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem wigabatryny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

U pacjentów przyjmujących wigabatrynę w dobowej dawce 3 g zaobserwowano istotnie wyższe niż w grupie otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **ryzyko wystąpienia:** rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych (metaanaliza badań), drżenia, senności, amnezji, stanu splątania (pojedyncze badania) ($p < 0,05$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną wigabatryną, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **w odniesieniu do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych** jak: działania niepożądane ogółem, zmęczenie, senność, ból głowy, drżenie (metaanaliza badań), zawroty głowy, oczopląs, podniecenie i niepokój, zaburzenia widzenia, ataksja, wzrost masy ciała, depresja, zaburzenia koordynacji, biegunka, parestezje, osłabienie odruchów, nudności, astenia, podwójne widzenie, zaburzenia chodu, zaburzenia myślenia, ból w klatce piersiowej, zaburzenia koncentracji, zaburzenia miesiączkowania, wysypka, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, wymioty (pojedyncze badania) ($p > 0,05$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.16. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny (Trobalt®) z lakozamidem jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (szczegóły przedstawiono w Aneksie).

Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, w których porównywano bezpośrednio zastosowanie retygabiny (Trobalt®) z podaniem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, umożliwiających porównanie pośrednie retygabiny z lakozamidem w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie retygabiny z lakozamidem jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia), zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie retygabiny z innymi komparatorami ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których podawano retygabinę jako terapię wspomagającą w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia). Z tego względu wybrano aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z lakozamidem.

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdz. 2.4.), do analizy klinicznej zakwalifikowano wstępnie 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 3 pełnotekstowych publikacjach, porównujące zastosowanie lakozamidu względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia): [162], [163], [164] (szczegółowe opisy patrz Aneks).

Badania [162], [163], [164] spełniały założone kryteria, potrzebne do przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a lakozamidem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie): pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną - napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez, wiek pacjentów powyżej 16 lub 18 roku życia, przyjmowanie 1-2 lub 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych, ≥ 4 napady padaczkowe w czasie 28 dni oraz okres bez napadów padaczkowych nie dłuższy niż 21 dni, 8 tygodni fazy wstępnej i 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, istnienie wspólnych punktów końcowych identycznie zdefiniowanych. Dodatkowo, badania dotyczące lakozamidu [162], [163],

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

[164], podobnie jak badania, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo, były wielośrodkowe i prowadzone w układzie równoległym. Badania składały się z fazy wstępnej (podczas której określano wyjściową częstotliwość napadów padaczkowych) oraz fazy podwójnie zamaskowanej (składającej się z fazy zwiększania dawki i fazy podtrzymującej). W związku z powyższym, zdecydowano się na próbę przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a lakozamidem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Po stronie badań porównujących retygabinę względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), były dwie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: w oparciu o pojedyncze badania oraz w oparciu o metaanalizę badań dla danej dawki leku.

W celu zapewnienia jak największej wiarygodności porównania pośredniego, w pierwszej kolejności poszukiwano badań porównujących lakozamid z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), w których analizowana populacja pacjentów i metody przeprowadzenia badań były identyczne, jak w poszczególnych badaniach porównujących retygabinę względem aktywnego placebo (patrz Aneks). Zwracano uwagę głównie na następujące aspekty:

- możliwość redukcji dawki leku,
- liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych,
- punktację w skali *Jadad*,
- wiek populacji,
- kryteria wykluczenia z badań,
- możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych.

W oparciu o powyższe kryteria poszukiwano badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) najbardziej podobnych do badań [162], [163], [164], aby zapewnić jak najwyższą wiarygodność porównania pośredniego:

- w badaniu 205 [1]-[3], [15], [16], [17], analizowano najbardziej zbliżoną pod względem wieku populację w porównaniu do badań [162], [163], [164] (16-70 lat, średnia wieku około 36-38 lat dla retygabiny vs 16-70 lat [162], [163] i 18-65 lat [164], średnia wieku około 36-41 lat w badaniach dotyczących lakozamidu); pacjenci w badaniu 205 przyjmowali 1-2 dodatkowych leków

- przeciwpadaczkowych, a pacjenci w badaniach [162], [163] 1-3 lub 1-2 [164] dodatkowych leków przeciwpadaczkowych; w badaniach dotyczących retygabiny, jak i lakozamidu dopuszczano redukcję dawki - w badaniu 205 możliwa była dwukrotna redukcja dawki o 100 mg między 6 a 8 tygodniem fazy podwójnie zamaskowanej, w badaniu [162], [164] - jednokrotna redukcja dawki o 100 mg po 6 tygodniu, a w badaniu [163] jednokrotna redukcja dawki o 100 mg po 4 tygodniu,
- w badaniach 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [20] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20] pacjenci przyjmowali identyczną/bardzo zbliżoną liczbę leków przeciwpadaczkowych, co w badaniach [162], [163], [164] (1-3 dodatkowych leków w badaniach 302 i 301 vs 1-3 [162], [163] lub 1-2 dodatkowych leków [164]), w badaniu 301 redukcja dawki leku była możliwa tylko dla najwyższej dawki leku: 1 200 mg/dobę, natomiast w badaniach [162], [163], [164] dla wszystkich dawek leków; badania porównujące retygabinę z aktywnym placebo były bardzo zbliżone odnośnie wieku analizowanej populacji (18-75 lat, średnia wieku około 36-38 dla retygabiny vs 16-70 lat [162], [163] i 18-65 lat [164], średnia wieku około 36-41 lat dla lakozamidu).

Przeprowadzenie metaanalizy badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) rozszerzyło analizowaną populację i pozwoliło na poszukiwanie badań do porównania pośredniego w oparciu o łagodniejsze kryteria włączenia.

Kryteria włączenia badań do porównania pośredniego (patrz Aneks), w oparciu o metaanalizę wyników badań porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), obejmowały:

- punktację w skali *Jadad*: od 2 do 5,
- wiek populacji: 16-75 lat,
- liczbę napadów częściowych w fazie początkowej ≥ 1 napad tygodniowo,
- możliwość redukcji dawki leku lub brak możliwości redukcji dawki leku,
- liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych: 1-2 lub 1-3,
- kryteria wykluczenia z badań,
- możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych.

W oparciu o powyższe kryteria zdecydowano się porównać pośrednio metaanalizę badań: 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę) oraz metaanalizę badań: 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20] (retygabina w dawce 1200 mg/dobę vs aktywne placebo) z metaanalizą badań [163], [164] (lakozamid w dawce 200 mg/dobę vs aktywne placebo), z metaanalizą badań [162], [163], [164] (lakozamid w dawce 400 mg/dobę vs aktywne placebo). Warto podkreślić, że porównanie pośrednie

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

retygabiny z lakozamidem poprzez wspólny komparator (aktywne placebo) przeprowadzono tylko w zakresie następujących dawek: retygabina 600 mg, 900 mg oraz 1200 mg; lakozamid 200 mg i 400 mg, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakozamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono dawki lakozamidu 600 mg/dobę analizowanej w badaniach [162], [164]. Szczegółowa charakterystyka zmetaanalizowanych populacji znajduje się w Aneksie.

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

Tabela 56. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących lakozamid z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [162], [163], [164].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania**	Opublikowane
[162]	IIA	2004-2006	5	72 ośrodki badawcze w Stanach Zjednoczonych.	Schwarz Biosciences Inc.	<i>Superiority</i>	Tak
[163]	IIA	2004-2006	5	75 ośrodków badawcze (Australia, Chorwacja, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Litwa, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania).	UCB Group.	<i>Superiority</i>	Tak
[164]	IIA	2002-2004	3	68 ośrodków badawcze (Niemcy, Węgry, Litwa, Polska, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone).	Schwarz Biosciences Inc.	<i>Superiority</i>	Tak

* podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

5.17.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania retygabiny (Trobal®) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Skuteczność kliniczną stosowania lakozamidu względem aktywnego placebo przedstawiono w oparciu o wyniki badań: [162], [163], [164].

Przedstawiono wyniki porównania lakozamidu względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) dla:

- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla lakozamidu w dawkach: 200 mg/dobę (metaanaliza [163], [164]) oraz 400 mg/dobę (metaanaliza [162], [163], [164]),
- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z co najmniej 75% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla lakozamidu w dawkach 200 mg/dobę (badanie [164]), 400 mg/dobę (metaanaliza [162], [164]),
- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego dla lakozamidu w dawkach: 200 mg/dobę (populacja mITT [163], populacja ITT [164]), 400 mg/dobę (populacja ITT metaanaliza [162], [164], populacja mITT metaanaliza [162], [163]).

W przypadku ocenianych w badaniach [162], [163], [164] wyników możliwe było ich przedstawienie jedynie dla fazy podtrzymującej (wynoszącej odpowiednio 12 tygodni [162], [163], [164]). We wszystkich badaniach dotyczących lakozamidu wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT (rozumianej jako: populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej w fazie podtrzymującej).

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

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]), a lakozamidem w dawkach: 200 mg/dobę (metaanaliza [163], [164]) oraz 400 mg/dobę (metaanaliza [162], [163], [164]),
- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z co najmniej 75% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16]), a lakozamidem w dawkach 200 mg/dobę (badanie [164]) oraz 400 mg/dobę (metaanaliza [162], [164]),

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 [1]-[3], [15], [16], [17] i 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]), a lakozamidem (tylko populacja ITT) w dawkach 200 mg/dobę ([164]) oraz 400 mg/dobę (metaanaliza [162], [164]).

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

- procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnie uogólnionych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej, ponieważ w badaniach dla lakozamidu ([162], [163], [164]) ten punkt końcowy wyrażono jako odsetek a w badaniach dla retygabiny (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20] oraz badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) wyrażono jako medianę wraz z zakresem lub średnią wraz z odchyleniem standardowym,
- procentu dni wolnych od napadów padaczkowych w okresie fazy podtrzymującej, ponieważ w badaniach dla lakozamidu (badanie [162], [163], [164]) ten punkt końcowy wyrażono jako odsetek a w badaniach dla retygabiny (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20] oraz badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) wyrażono jako średnią wraz z odchyleniem standardowym,
- zmiany częstości napadów i odsetka pacjentów, u których nastąpił $\geq 50\%$ spadek średniej częstości napadów padaczkowych częściowych złożonych lub częściowych wtórnie uogólnionych toniczno-klonicznych w porównaniu do fazy wstępnej, oceniany w badaniu [162], ponieważ nie oceniano go w żadnym badaniu dla retygabiny (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20] oraz badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]),
- odsetka pacjentów, u których doszło do wzrostu częstości napadów padaczkowych $>25\%$, oceniany w badaniu [164], ponieważ w badaniach dla retygabiny (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20] oraz badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]) oceniano odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy podtrzymującej – czyli inny punkt końcowy,
- oceny choroby mierzonej kwestionariuszami *Clinician Global Impression of Change* (CGIC) i *Quality of Life in Epilepsy* (QOLIE-31), ocenianych w badaniu [164], ze względu na brak możliwości porównania z badaniami dla retygabiny (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20] oraz badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]).

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

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

Tabela 57. Analiza skuteczności klinicznej lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> . ^	200 mg	12 tygodni	[163]	56*/160 (35%)	41*/159 (25,8%)	1,36 [0,97; 1,91]	0,07**	-
			[164]	35*/107 (33%)	21*/96 (22%)	1,50 [0,95; 2,39]	>0,05	-
			Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,109 (df = 1) p = 0,741			1,41 [1,07; 1,85]	0,02	11 [6; 51]
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> . ^^	200 mg	12 tygodni	[163]	35%	27,5%	-	-	-
			[164]	49,4%	21,2%	-	-	-
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych	400 mg	12 tygodni	[162]	77*/201 (38,3%)	19*/104 (18,3%)	2,10 [1,37; 3,29]	<0,001**	5 [4;11]
			[163]	64*/158 (40,5%)	41*/159 (25,8%)	1,57 [1,14; 2,18]	0,01**	7 [5;23]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami*	NNT [CI 95%]*
częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> . [^]			[164]	44*/107 (41%)	21*/96 (22%)	1,88 [1,22; 2,94]	<0,05	6 [4;16]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,168524 (df = 2) p = 0,5575					1,80 [1,43; 2,25]	<0,0001	6 [5;10]
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do <u>fazy podtrzymującej</u> . ^{^^}	400 mg	12 tygodni	[162]	40%	18,4%	-	-	-
			[163]	46,3%	27,5%	-	-	-
			[164]	49,4%	21,2%	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartość p przepisano z publikacji referencyjnych.

[^] ITT - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej w fazie podtrzymującej.

^{^^} PPA – populacja pacjentów zrandomizowanych, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej oraz u których nie wystąpiły poważne naruszenia protokołu badania. W badaniach referencyjnych dla lakozamidu podano jedynie odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej) w populacji PPA. Ponieważ nie podano liczebności poszczególnych grup nie możliwe było przeprowadzenie oceny w tym zakresie.

Nie możliwe było obliczenie wyników dla populacji ITT-FDA ponieważ w protokole badań klinicznych dla lakozamidu brak takiej analizy (w badaniach dla lakozamidu liczebność populacji ITT-FDA, która jest definiowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku dla poszczególnych grup to - referencja [162]: lakozamid w dawce 400 mg N=204, aktywne placebo N=104; referencja [163]: lakozamid w dawce 200 mg N=163, lakozamid w dawce 400 mg N=159, aktywne placebo N=163; referencja [164]: lakozamid w dawce 200 mg N=107, lakozamid w dawce 400 mg N=108, aktywne placebo N=97).

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki badań [162], [163], [164] oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że **lakozamid jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **w zakresie odsetka odpowiedzi**, czyli proporcji pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości napadów padaczkowych, w dawkach:

- lakozamid w dawce 200 mg/dobę (metaanaliza badań [163], [164]) $p=0,02$; parametr NNT wyniósł 11 co oznacza, że podanie lakozamidu w dawce 200 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 11 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienia $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni fazy podtrzymującej,
- lakozamid w dawce 400 mg/dobę (metaanaliza badań [162], [163], [164]) $p<0,0001$; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie lakozamidu w dawce 400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 6 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienia $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni fazy podtrzymującej.

Tabela 58. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej - porównanie pośrednie przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywnego placebo [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , RB [95% CI]	1,52 [0,82; 2,84]* p=0,184	1,41 [1,07; 1,85]* p=0,02	0,81
	1,09 [0,55; 2,14]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , RB [95% CI]	1,52 [0,82; 2,84]* p=0,184	1,80 [1,43; 2,25]* p<0,0001	0,65
	0,86 [0,44; 1,66]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

<u>Odsetek odpowiedzi,</u> RB [95% CI]	2,13 [1,60; 2,82]* p<0,0001	1,41 [1,07; 1,85]* p=0,02	0,16
	1,45 [0,86; 2,43]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Odsetek odpowiedzi,</u> RB [95% CI]	2,13 [1,60; 2,82]* p<0,0001	1,80 [1,43; 2,25]* p<0,0001	0,59
	1,15 [0,70; 1,88]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Odsetek odpowiedzi,</u> RB [95% CI]	2,12 [1,60; 2,80]* p<0,0001	1,41 [1,07; 1,85]* p=0,02	0,13
	1,46 [0,89; 2,39]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Odsetek odpowiedzi,</u> RB [95% CI]	2,12 [1,60; 2,80]* p<0,0001	1,80 [1,43; 2,25]* p<0,0001	0,55
	1,15 [0,72; 1,84]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakoamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne, co podawanie preparatu lakoamid** odnośnie korzyści względnej odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

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

Tabela 59. Analiza skuteczności klinicznej lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [162], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywnego placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami*	NNT [CI 95%]*
Odsetek pacjentów, u których nastąpił $\geq 75\%$ spadek częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej.^	200 mg	12 tygodni	[164]	12*/107 (11,2%)	6*/96 (6,3%)	1,79 [0,73; 4,48]	<0,05	-
	400 mg	12 tygodni	[162]	41*/201 (20,4%)	8*/104 (7,7%)	2,65 [1,33; 5,42]	0,005**	8 [5;23]
			[164]	24*/107 (22,4%)	6*/96 (6,3%)	3,59 [1,59; 8,28]	<0,05	7 [4;15]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,2832 (df = 1) p = 0,595						3,00 [1,74; 5,19]	<0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartość p przepisano z publikacji.

^ ITT - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej w fazie podtrzymującej.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przeprowadzona na podstawie metaanalizy wyników badań [162], [164] ocena wykazała, że podanie **lakozamid w porównaniu do aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **związane jest z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia co najmniej 75% redukcji częstotliwości napadów padaczkowych**:

- lakozamid 400 mg/dobę ($p < 0,001$); parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, że należy poddać leczeniu lakozamidem w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 8 chorych, aby u jednego z nich uzyskać $\geq 75\%$ spadek średniej częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnie uogólnionych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego.

Przeprowadzona **analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem w dawce 200 mg/dobę a aktywnym placebo** (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie analizowanego punktu końcowego [164].

Tabela 60. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lakozamid jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 75% do 100% - porównanie pośrednie przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywnego placebo [3], [5], [8], [15], [162], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [164])			
<u>Odsetek pacjentów z co najmniej 75% redukcją częstości napadów padaczkowych.</u> RB [95% CI]	2,00 [1,19; 3,37]* p=0,009	1,79 [0,73; 4,48]* p<0,05	0,90
	1,07 [0,34; 3,37]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [162], [164])			
<u>Odsetek pacjentów z co najmniej 75% redukcją częstości napadów padaczkowych.</u> RB [95% CI]	2,00 [1,19; 3,37]* p=0,009	3,00 [1,74; 5,19]* p<0,001	0,30
	0,64 [0,27; 1,50]		

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakoamid jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakoamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy grupami
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Badanie [164])			
<u>Odsetek pacjentów z co najmniej 75% redukcją częstości napadów padaczkowych.</u> RB [95% CI]	2,40 [1,44; 3,99]* p=0,001	1,79 [0,73; 4,48]* p<0,05	0,67
	1,28 [0,42; 3,95]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15], i 302 [5], [15]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Badanie [162], [164])			
<u>Odsetek pacjentów z co najmniej 75% redukcją częstości napadów padaczkowych.</u> RB [95% CI]	2,40 [1,44; 3,99]* p=0,001	3,00 [1,74; 5,19]* p<0,001	0,53
	0,77 [0,33; 1,75]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Badanie [164])			
<u>Odsetek pacjentów z co najmniej 75% redukcją częstości napadów padaczkowych.</u> RB [95% CI]	2,90 [1,82; 4,62]* p<0,0001	1,79 [0,73; 4,48]* p<0,05	0,38
	1,60 [0,56; 4,59]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Badanie [162], [164])			
<u>Odsetek pacjentów z co najmniej 75% redukcją częstości napadów padaczkowych.</u> RB [95% CI]	2,90 [1,82; 4,62]* p<0,0001	3,00 [1,74; 5,19]* p<0,001	0,91
	0,96 [0,47; 1,97]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakoamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne, co podawanie lakozamidu** odnośnie korzyści względnej odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

5.17.1.3. Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe

Tabela 61. Analiza skuteczności klinicznej lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami*	NNT [CI 95%]*
<u>Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej. ^</u>	200 mg	12 tygodni	[164]	1/107 (<1%*)	0/96 (0%*)	Peto OR=6,67 [0,13; 337,95]	>0,05	-
<u>Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej. ^^</u>	200 mg	12 tygodni	[163]	5/137 (3,6%)	3/143 (2,1%)	1,74 [0,47; 6,49]	>0,05	-
<u>Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej. ^</u>	400 mg	12 tygodni	[162]	4/201 (2%)	0/104 (0%)	Peto OR=4,63 [0,58; 36,97]	>0,05	-
			[164]	5/107 (4,7%*)	0/96 (0%*)	Peto OR=6,93 [1,18; 40,80]	<0,05	11 [6; 41]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,0836 (df = 1) p= 0,772						Peto OR=5,85 [1,52; 22,52]	0,01

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami*	NNT [CI 95%]*
Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej. ^^	400 mg	12 tygodni	[162]	4/160 (2,5%)	0/95 (0%)	Peto OR=5,02 [0,65; 38,54]	>0,05	-
			[163]	3/123 (2,4%)	3/143 (2,1%)	1,17 [0,23; 5,90]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,2051 (df = 1) p= 0,272					Peto OR=2,05 [0,58; 7,29]	0,27	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartość p przepisano z publikacji.

^ ITT - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej w fazie podtrzymującej.

^^ mITT – populacja pacjentów, którzy ukończyli leczenie w fazie podtrzymującej.

Nie możliwe było obliczenie wyników dla populacji ITT-FDA ponieważ w protokole badań klinicznych dla lakozamidu brak takiej analizy. Nie możliwe było obliczenie wyników dla populacji ITT-FDA ponieważ w protokole badań klinicznych dla lakozamidu brak takiej analizy (w badaniach dla lakozamidu liczebność populacji ITT-FDA, która jest definiowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku dla poszczególnych grup to - referencja [162]: lakozamid w dawce 400 mg N=204, aktywne placebo N=104; referencja [163]: lakozamid w dawce 200 mg N=163, lakozamid w dawce 400 mg N=159, aktywne placebo N=163; referencja [164]: lakozamid w dawce 200 mg N=107, lakozamid w dawce 400 mg N=108, aktywne placebo N=97).

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki badań [162], [163], [164] oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że lakozamid jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych:

- lakozamid 400 mg/dobę (metaanaliza badań [162], [164]) $p=0,01$; parametr NNT wyniósł 35 co oznacza, że podanie lakozamidu w dawce 400 mg/dobę, zamiast aktywnego placebo 35 pacjentom spowoduje u 1 z nich brak napadów padaczkowych (populacja ITT).

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem a aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, gdy lakozamid był podawany w dawkach: 200 mg/dobę (populacja ITT [164], populacja mITT [163]), 400 mg/dobę (populacja mITT metaanaliza badań [162], [163]).

Tabela 62. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej - porównanie pośrednie przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [164])			
Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe RB/Peto OR [95% CI]	1,39 [0,45; 4,29]* $p=0,566$	Peto OR=6,67 [0,13; 337,95]* $>0,05$	0,45
	Peto OR=0,21 [0,00; 12,53]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [164])			
Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe RB/Peto OR [95% CI]	1,39 [0,45; 4,29]* $p=0,566$	Peto OR=5,85 [1,52; 22,52]* $p=0,01$	0,11
	Peto OR=0,24 [0,04; 1,40]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [164])			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB/Peto OR [95% CI]	2,37 [0,84; 6,69]* p=0,103	Peto OR=6,67 [0,13; 337,95]* >0,05	0,61
	Peto OR=0,35 [0,01; 20,26]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB/Peto OR [95% CI]	2,37 [0,84; 6,69]* p=0,103	Peto OR=5,85 [1,52; 22,52]* p=0,01	0,29
	Peto OR=0,40 [0,08; 2,15]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [164])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB/Peto OR [95% CI]	3,45 [1,28; 9,30]* p=0,015	Peto OR=6,67 [0,13; 337,95]* >0,05	0,74
	Peto OR=0,50 [0,01; 27,95]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe RB/Peto OR [95% CI]	3,45 [1,28; 9,30]* p=0,015	Peto OR=5,85 [1,52; 22,52]* p=0,01	0,49
	Peto OR=0,57 [0,11; 2,87]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamid[®] jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że **stosowanie retygabiny jest równie skuteczne, co podawanie preparatu lakozamid** odnośnie korzyści względnej odsetka pacjentów u których nie występują napady padaczkowe, dla następujących kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.17.2. Analiza bezpieczeństwa stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakoamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Tabela 63. Analiza profilu bezpieczeństwa lakoamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakoamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane (Ogółem)	200 mg	18 tygodni	[164]	85 /107 (79%)	68/97 (70%)	1,13 [0,97; 1,34]	>0,05	-
	400 mg			87/108 (81%)	68/97 (70%)	1,15 [0,98; 1,36]	>0,05	-
Poważne działania niepożądane (SAEs)^	200 mg	16 tygodni	[163]	13*/163 (8%)	6*/163 (3,7%)	2,17 [0,88; 5,41]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	10*/107 (9%)	5*/97 (5%)	1,81 [0,67; 4,94]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,06205 (df = 1) p = 0,8033					2,00 [1,00; 4,02]	0,05	-
	400 mg	18 tygodni	[162]	12*/204 (5,9%)	3*/104 (2,9%)	2,04 [0,64; 6,65]	>0,05	-

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobalt®) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

- porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
		16 tygodni	[163]	15*/159 (9,4%)	6*/163 (3,7%)	2,56 [1,06; 6,27]	<0,05	NNH=18 [9;266]
		18 tygodni	[164]	7*/108 (6%)	5*/97 (5%)	1,26 [0,44; 3,65]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,9401 (df = 2) p = 0,625					1,97 [1,07; 3,63]	0,03	NNH=30 [16; 500]
Rezygnująca z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	200 mg	16 tygodni	[163]	10/163 (6,1%)	8/163 (4,9%)	1,25 [0,52; 3,00]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	12/107 (11%)	5/97 (5%)	2,18 [0,83; 5,77]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0.64551 (df = 1) p = 0.4217					1,62 [0,83; 3,15]	0,61	-
	400 mg	12 tygodni	[162]	37*/204 (18%)	5*/104 (5%)	3,77 [1,60; 9,14]	<0,05	8 [5; 17]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
			[163]	24/159 (15,1%)	8/163 (4,9%)	3,08 [1,46; 6,55]	<0,05	10 [6; 27]
			[164]	20/108 (19%)	5/97 (5%)	3,59 [1,47; 9,00]	<0,05	8 [5; 22]
			Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,13 (df = 2) p= 0,937					3,45 [2,09; 5,68]
Zawroty głowy	200 mg	16 tygodni	[163]	17/163 (10,4)	8/163 (4,9%)	2,13 [0,97; 4,70]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	26/107 (24%)	10/97 (10%)	2,36 [1,23; 4,61]	<0,05	NNH=8 [5;28]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,036998 (df = 1) p =0,8475					2,26 [1,34; 3,79]	0,002	NNH=12 [7;28]
	400 mg	18 tygodni	[162]	86/204 (42,2%)	11/104 (10,6%)	3,99 [2,29; 7,16]	<0,05	NNH=4 [3;5]

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

- porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
		16 tygodni	[163]	25/159 (15,7%)	8/163 (4,9%)	3,20 [1,53; 6,80]	<0,05	NNH=10 [6;23]
		18 tygodni	[164]	28/108 (26%)	10/97 (10%)	2,51 [1,32; 4,89]	<0,05	NNH=7 [4;20]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,055267 (df = 2) p = 0,59					3,33 [2,27; 4,88]	<0,001	NNH=5 [4;7]
Nudności	200 mg	16 tygodni	[163]	9/163 (5,5%)	2/163 (1,2%)	4,50 [1,12; 18,31]	<0,05	NNH=24 [11;228]
		18 tygodni	[164]	11/107 (10%)	9/97 (9%)	1,11 [0,49; 2,51]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,588042 (df = 1) p = 0,1077					1,70 [0,84; 3,44]	0,14	-
	400 mg	18 tygodni	[162]	24/204 (11,8%)	5/104 (4,8%)	2,45 [1,01; 6,09]	<0,05	NNH=15 [8; 1722]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
		16 tygodni	[163]	13/159 (8,2%)	2/163 (1,2%)	6,66 [1,72; 26,18]	>0,05	NNH=15 [9;38]
		18 tygodni	[164]	16/108 (15%)	9/97 (9%)	1,60 [0,76; 3,40]	<0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,973367 (df = 2) p = 0,2261					2,46 [1,43; 4,23]	0,001	NNT=15 [10;31]
Podwójne widzenie	200 mg	16 tygodni	[163]	13/163 (8%)	2/163 (1,2%)	6,50 [1,68; 25,54]	<0,05	NNH=15 [9; 40]
		18 tygodni	[164]	4/107 (4%)	2/97 (2%)	1,81 [0,40; 8,35]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,2877 (df = 1) p = 0,256					4,10 [1,41; 11,95]	0,01	NNH=22 [12; 64]
	400 mg	18 tygodni	[162]	21/204 (10,3%)	3/104 (2,9)	3,57 [1,18; 11,09]	<0,05	NNH=14 [8;76]

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

- porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
		16 tygodni	[163]	16/159 (10,1%)	2/163 (1,2%)	8,20 [2,15; 31,74]	<0,05	NNH=12 [7;24]
		18 tygodni	[164]	12/108 (11%)	2/97 (2%)	5,39 [2,40; 21,21]	<0,05	NNH=12 [6;41]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,765521 (df = 2) p = 0,682					5,18 [2,40; 11,18]	<0,001	NNH=12 [9;19]
Zaburzenia widzenia	200 mg	18 tygodni	[164]	4/107 (4%)	5/97 (5%)	0,73 [0,22; 2,43]	>0,05	-
	400 mg	18 tygodni	[162]	23/204 (11,3%)	3/104 (2,9)	3,91 [1,30; 12,08]	<0,05	NNH=12 [8;45]
			[164]	12/108 (11%)	5/97 (5%)	2,16 [0,83; 5,71]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,5815 (df = 1) p = 0,446					2,91 [1,35; 6,27]	0,006	NNH=15 [10;35]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
Ból głowy	200 mg	16 tygodni	[163]	18/163 (11,0%)	12/163 (7,4%)	1,50 [0,76; 2,98]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	12/107 (11%)	9/97 (9%)	1,21 [0,55; 2,69]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,154675 (df = 1) p = 0,6941					1,37 [0,81; 2,33]	0,24	-
	400 mg	18 tygodni	[162]	26/204 (12,7%)	12/104 (11,5%)	1,10 [0,59; 2,09]	>0,05	-
		16 tygodni	[163]	13/159 (8,2%)	12/163 (7,4%)	1,11 [0,53; 2,32]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	26/108 (24%)	9/97 (9%)	2,59 [1,31; 5,23]	<0,05	NNH=7 [5;22]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 3,783382 (df = 2) p= 0,1508					1,49 [1,00; 2,20]	0,05	-

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

- porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
Wymioty	200 mg	16 tygodni	[163]	5/163 (3,1%)	3/163 (1,8%)	1,67 [0,45; 6,23]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	11/107 (10%)	3/97 (3%)	3,32 [1,04; 10,86]	<0,05	NNH=14 [7;388]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,517151 (df = 1) p= 0,4721					2,52 [1,00; 6,34]	0,05	-
	400 mg	18 tygodni	[162]	18/204 (8,8%)	3/104 (2,9%)	3,06 [1,00; 9,61]	>0,05	-
		16 tygodni	[163]	9/159 (5,7%)	3/163 (1,8%)	3,08 [0,92; 10,38]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	13/108 (12%)	3/97 (3%)	3,89 [1,24; 12,49]	<0,05	NNH=12 [6;56]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,096135 (df = 2) p = 0,9531					3,32 [1,63; 6,79]	<0,001	NNH=17 [11;34]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*	
Drżenie	400 mg	18 tygodni	[162]	19/204 (9,3%)	8/104 (7,7%)	1,21 [0,56; 2,64]	>0,05	-	
Zaburzenia koordynacji	200 mg	16 tygodni	[163]	7/163 (4,3%)	1/106 (0,6%)	4,55 [0,75; 28,21]	>0,05	-	
	400 mg	18 tygodni	[162]	18/204 (8,8%)	2/104 (1,9%)	4,59 [1,23; 17,63]	<0,05	NNH=15 [9; 72]	
		16 tygodni	[163]	10/159 (6,3%)	1/106 (0,6%)	6,67 [1,13; 40,18]	<0,05	NNH=19 [10; 166]	
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,086053 (df = 1) p = 0.7693						5,24 [1,62; 16,94]	0,006	NNH=16 [11;35]
	Senność	200 mg	16 tygodni	[163]	7*/163 (4,3%)	6*/163 (3,7%)	1,17 [0,42; 3,15]	>0,05	-
18 tygodni			[164]	8/107 (7%)	6/97 (6%)	1,21 [0,45; 3,24]	>0,05	-	

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

- porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,002203 (df = 1) p = 0,9626					1,19 [0,57; 2,49]	>0,05	-
	400 mg	18 tygodni	[162]	21/204 (10,3%)	7/104 (6,7%)	1,53 [0,69; 3,43]	>0,05	-
		16 tygodni	[163]	6*/159 (3,8%)	6*/163 (3,7%)	1,03 [0,36; 2,96]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	13/108 (12%)	6/97 (6%)	1,95 [0,80; 4,80]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,755543 (df = 2) p = 0,6854					1,51 [0,89; 2,58]	>0,05	-
Oczopląs	200 mg	18 tygodni	[164]	3/107 (3%)	5/97 (5%)	0,54 [0,15; 2,01]	>0,05	-
	400 mg	18 tygodni	[162]	16/204 (7,8%)	5/104 (4,8%)	1,63 [0,64; 4,21]	>0,05	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
			[164]	5/108 (5%)	5/97 (5%)	0,90 [0,29; 2,83]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,568067 (df = 1) p = 0,451					1,31 [0,62; 2,77]	0,49	-
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	200 mg	16 tygodni	[163]	11/163 (6,7%)	3/163 (1,8%)	3,67 [1,13; 12,06]	<0,05	NNH=21 [10; 176]
	400 mg			10/159 (6,3)	3/163 (1,8%)	3,42 [1,04; 11,37]	<0,05	NNH=23 [11;616]
Zmęczenie	200 mg	16 tygodni	[163]	8/163 (4,9%)	6/163 (3,7%)	1,33 [0,49; 3,61]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	11/107 (10%)	5 /97 (5%)	1,99 [0,75; 5,35]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,29454 (df = 1) p = 0,5873					1,64 [0,80; 3,38]	0,18	-

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

- porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
	400 mg	16 tygodni	[163]	10/159 (6,3%)	6/163 (3,7%)	1,71 [0,66; 4,44]	>0,05	-
		18 tygodni	[164]	13/108 (12%)	5 /97 (5%)	2,34 [0,90; 6,12]	>0,05	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,19091 (df = 1) p = 0,6622					2,00 [1,00; 4,03]	0,05	-
Zapalenie części nosowej gardła	200 mg	16 tygodni	[163]	8/163 (4,9%)	6/163 (3,7%)	1,33 [0,49; 3,61]	>0,05	-
	400 mg			10/159 (6,3%)	6/163 (3,7%)	1,71 [0,66; 4,44]	>0,05	-
Ataksja	200 mg	18 tygodni	[164]	4/107 (4%)	3/97 (3%)	1,21 [0,31; 4,74]	>0,05	-
	400 mg			14/108 (13%)	3/97 (3%)	4,19 [1,34; 13,36]	<0,05	NNH=11 [6;39]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
Zakażenie górnych dróg oddechowych	200 mg	18 tygodni	[164]	12 /107 (11%)	11/97 (11%)	0,99 [0,47; 2,10]	>0,05	-
	400 mg			13/108 (12%)	11/97 (11%)	1,06 [0,51; 2,23]	>0,05	-
Działania niepożądane – nieokreślone (ang. <i>not otherwise specified</i>)	200 mg	18 tygodni	[164]	15/107 (14%)	12/97 (12%)	1,13 [0,57; 2,28]	>0,05	-
	400 mg			6/108 (6%)	12/97 (12%)	0,45 [0,18; 1,11]	>0,05	-
Wysypka	400 mg	18 tygodni	[162]	9*/204 (4,4%)	4*/104 (3,8%)	1,15 [0,39; 3,46]	>0,05	-
Obrzęki obwodowe	400 mg	18 tygodni	[162]	2*/204 (1,0%)	0/104 (0%)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,63]	>0,05	-
Działania niepożądane (zawroty głowy) występujące podczas fazy zwiększania dawki	400 mg	6 tygodni	[162]	76*/204 (37,3%)	9*/104 (8,7%)	4,31 [2,32; 8,25]	<0,05	NNH=4 [3;6]

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

- porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Lakozamid n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR/ Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH /NNT [CI 95%]*
Działania niepożądane (zawroty głowy) występujące podczas fazy podtrzymującej	400 mg	12 tygodni	[162]	17*/204 (8,3%)	2*/104 (2,0%)	4,33 [1,15; 16,71]	<0,05	NNH=16 [9;107]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ najczęściej występujące poważne działania niepożądane: w badaniu [162] to - drgawki (2 osoby w grupie otrzymującej lakozamid w dawce 400 mg/dobę), zapalenie wyrostka robaczkowego (1 osoba w grupie otrzymującej aktywne placebo); w badaniu [163] to – drgawki (po 1 osobie z każdej grupy), napady padaczkowe (2 osoby z grupy otrzymującej lakozamid w dawce 200 mg/dobę oraz 1 osoba z grupy otrzymującej aktywne placebo), drgawki typu „*grand mal*” (2 osoby z grupy otrzymującej lakozamid w dawce 400 mg/dobę), zaburzenia psychiatryczne (2 osoby z grupy otrzymującej lakozamid w dawce 400 mg/dobę); w badaniu [164] to – zawroty głowy i drgawki (po 3 osoby ogółem), wymioty, działania niepożądane nieokreślone, oczopląs, nudności, drgawki związane z nadciśnieniem (po 2 osoby ogółem).

W badaniu [163] uwzględniono działania niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów z którejkolwiek grupy, w badaniach [162] i [164] – u co najmniej 10% pacjentów.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki badań [163], [164] oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że podanie lakozamidu w dawce 200 mg/dobę związane jest z istotnie większym niż w przypadku aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych:

- **zawrotów głowy** (metaanaliza badań [163], [164]) $p=0,002$; parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie lakozamidu w dawce 200 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie zawrotów głowy w analizowanym okresie obserwacji,
- **podwójnego widzenia** (metaanaliza badań [163], [164]) $p=0,01$; parametr NNH wyniósł 22 co oznacza, że podanie lakozamidu w dawce 200 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 22 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie podwójnego widzenia w analizowanym okresie obserwacji,
- **zawroty głowy pochodzenia błędnikowego** [163]) $p < 0,05$; parametr NNH wyniósł 21 co oznacza, że podanie lakozamidu w dawce 200 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 21 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego w analizowanym okresie obserwacji,.

Pomiędzy grupą otrzymującą lakozamid w dawce 200 mg/dobę a grupą otrzymującą aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy następującymi działaniami niepożądanymi: nudności (metaanaliza badań [163], [164]), zaburzenia widzenia [164], ból głowy (metaanaliza badań [163], [164]), wymioty (metaanaliza badań [163], [164]), zaburzenia koordynacji [163], oczopląs [164], zmęczenie (metaanaliza badań [163], [164]), zapalenie części nosowej gardła ([163]), ataksja ([164]), zakażenia górnych dróg oddechowych ([164]), działania niepożądane nieokreślone ([164]), poważne działania niepożądane (metaanaliza badań [163], [164]), jakiegokolwiek działania niepożądane ([164]), rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (metaanaliza badań [163], [164]), senność (metaanaliza badań [163], [164]).

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki badań [162], [163], [164] oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę związane jest z istotnie większym niż w przypadku aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych:

- **zawrotów głowy** (metaanaliza badań [162], [163], [164]) $p < 0,001$; parametr NNH wyniósł 5 co oznacza, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 5 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie zawrotów głowy w analizowanym okresie obserwacji,
- **nudności** (metaanaliza badań [162], [163], [164]) $p = 0,001$; parametr NNH wyniósł 15 co oznacza, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 15 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie nudności w analizowanym okresie obserwacji,
- **podwójnego widzenia** (metaanaliza badań [162], [163], [164]) $p < 0,05$; parametr NNH wyniósł 12 co oznacza, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 12 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie podwójnego widzenia w analizowanym okresie obserwacji,
- **wymiotów** (metaanaliza badań [162], [163], [164]) $p < 0,001$; parametr NNH wyniósł 17 co oznacza, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 17 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie wymiotów w analizowanym okresie obserwacji,
- **zaburzeń widzenia** (metaanaliza badań [162], [164]) $p = 0,006$; parametr NNH wyniósł 15 co oznacza, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 15 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie zaburzeń widzenia w analizowanym okresie obserwacji,
- **zaburzeń koordynacji** (metaanaliza badań [162], [163]) $p = 0,006$; parametr NNH wyniósł 16 co oznacza, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 16 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie zaburzeń koordynacji w analizowanym okresie obserwacji,
- **zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego** ([163]) $p < 0,05$; parametr NNT wyniósł 23 co oznacza, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 23 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego w analizowanym okresie obserwacji,
- **ataksej** ([164]) $p < 0,05$; parametr NNH wyniósł 11 oznacza, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 11 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie ataksji w analizowanym okresie obserwacji,
- **poważnych działania niepożądane (SAEs)** (metaanaliza badań [162], [163], [164]) $p = 0,03$; parametr NNH wyniósł 30 co oznacza, że podanie lako zamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 30 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie poważnych działania niepożądane (SAEs) w analizowanym okresie obserwacji,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- **zawroty głowy występujące w fazie zwiększania dawki** ([162]) $p < 0,05$; parametr NNH wyniósł 4 co oznacza, że podanie lakozamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 4 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie zawrotów głowy w fazie zwiększania dawki,
- **zawroty głowy występujące w fazie podtrzymującej dawki** ([162]) $p < 0,05$; parametr NNH wyniósł 16 co oznacza, że podanie lakozamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 16 pacjentom spowoduje u 1 z nich wystąpienie zawrotów głowy w fazie podtrzymującej dawki,
- **rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych** (metaanaliza badań [162], [163], [164]) $p < 0,001$; parametr NNH wyniósł 9 co oznacza, podanie lakozamidu w dawce 400 mg/dobę zamiast aktywnego placebo 9 pacjentom spowoduje u 1 z nich rezygnację z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w analizowanym okresie obserwacji.

Pomiędzy grupą otrzymującą lakozamid w dawce 400 mg/dobę a grupą otrzymującą aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy następującymi działaniami niepożądanymi:** bóle głowy (metaanaliza badań [162], [163], [164]), drżenie ([162]), oczopląs (metaanaliza badań [162], [164]), zmęczenie (metaanaliza badań [163], [164]), zapalenie części nosowej gardła ([163]), zakażenia górnych dróg oddechowych ([164]), działania niepożądane nieokreślone ([164]), jakiegokolwiek działania niepożądane ([164]), wysypka ([162]), obrzęki obwodowe [162]), senność (metaanaliza badań [162], [163], [164]).

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakoamid jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Tabela 64. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakoamid jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakoamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,43 [0,76; 2,70]* p=0,27	2,00 [1,00; 4,02]* p=0,05	0,49
	0,70 [0,26; 1,90]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,43 [0,76; 2,70]* p=0,27	1,97 [1,07; 3,63]* p=0,03	0,49
	0,72 [0,28; 1,84]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	0,94 [0,18; 4,79]* p=0,94	2,00 [1,00; 4,02]* p=0,05	0,40
	0,47 [0,08; 2,76]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	0,94 [0,18; 4,79]* p=0,94	1,97 [1,07; 3,63]* p=0,03	0,41
	0,48 [0,08; 2,75]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,73 [0,97; 3,10]* p=0,07	2,00 [1,00; 4,02]* p=0,05	0,73

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
	0,84 [0,31; 2,29]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,73 [0,97; 3,10]* p=0,07	1,97 [1,07; 3,63]* p=0,03	0,76
	0,86 [0,33; 2,22]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych względem lakozamidu** dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 65. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</u> , RR [95% CI]	1,80 [1,15; 2,82]* p=0,01	1,62 [0,83; 3,15]* p=0,61	0,80
	1,11 [0,49; 2,51]		

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	1,80 [1,15; 2,82]* p=0,01	3,45 [2,09; 5,68]* p<0,001	0,06
	0,52 [0,26; 1,03]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	2,52 [1,65; 3,85]* p<0,0001	1,62 [0,83; 3,15] p=0,61	0,44
	1,47 [0,55; 3,90]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	2,52 [1,65; 3,85]* p<0,0001	3,45 [2,09; 5,68]* p<0,001	0,40
	0,69 [0,29; 1,64]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	2,74 [1,80; 4,17]* p<0,0001	1,62 [0,83; 3,15] p=0,61	0,19
	1,70 [0,77; 3,76]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</u> RR [95% CI]	2,74 [1,80; 4,17]* p<0,0001	3,45 [2,09; 5,68]* p<0,001	0,50
	0,80 [0,42; 1,53]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników porównania pośrednio przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych względem lakozamid** dla pozostałych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 66. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamid jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie bólu głowy [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	2,39 [1,37; 4,17]* p=0,002	2,26 [1,34; 3,79]* p=0,002	0,88
	1,06 [0,49; 2,27]		
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	2,39 [1,37; 4,17]* p=0,002	3,33 [2,27; 4,88]* p<0,001	0,37
	0,74 [0,38; 1,45]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	4,03 [2,39; 6,78]* p<0,0001	2,26 [1,34; 3,79]* p=0,002	0,12
	1,78 [0,85; 3,71]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Zawroty głowy</u> , RR [95% CI]	4,03 [2,39; 6,78]* p<0,0001	3,33 [2,27; 4,88]* p<0,001	0,52
	1,24 [0,65; 2,36]		

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakoamid jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakoamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	3,16 [2,10; 4,75]* p<0,0001	2,26 [1,34; 3,79]* p=0,002	0,34
	1,38 [0,71; 2,66]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Zawroty głowy,</u> RR [95% CI]	3,16 [2,10; 4,75]* p<0,0001	3,33 [2,27; 4,88]* p<0,001	0,87
	0,96 [0,55; 1,67]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakoamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie** ($p>0,05$) **na ryzyko wystąpienia zawrotów głowy** dla pozostałych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 67. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakoamid jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych [5], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakoamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (badanie [164])			
<u>Jakiegokolwiek działania niepożądane,</u> RR [95% CI]	1,11 [0,96; 1,27]* p=0,150	1,13 [0,97; 1,34]* p>0,05	0,83
	0,98 [0,79; 1,21]		

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (badanie [164])			
<u>Jakiegokolwiek działania niepożądane,</u> RR [95% CI]	1,11 [0,96; 1,27]* p=0,150	1,15 [0,98; 1,36]* p>0,05	0,72
	0,96 [0,78; 1,19]		
Retygabina 900 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (badanie [164])			
<u>Jakiegokolwiek działania niepożądane,</u> RR [95% CI]	1,20 [1,06; 1,37]* P=0,005	1,13 [0,97; 1,34]* p>0,05	0,58
	1,06 [0,86; 1,30]		
Retygabina 900 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (badanie [164])			
<u>Jakiegokolwiek działania niepożądane,</u> RR [95% CI]	1,20 [1,06; 1,37]* P=0,005	1,15 [0,98; 1,36]* p>0,05	0,67
	1,05 [0,85; 1,28]		
Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (badanie [164])			
<u>Jakiegokolwiek działania niepożądane,</u> RR [95% CI]	1,08 [0,99; 1,18]* P=0,073	1,13 [0,97; 1,34]* p>0,05	0,59
	0,95 [0,79; 1,14]		
Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (badanie [164])			
<u>Jakiegokolwiek działania niepożądane,</u> RR [95% CI]	1,08 [0,99; 1,18]* P=0,073	1,15 [0,98; 1,36]* p>0,05	0,49
	0,94 [0,78; 1,12]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakoamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych** dla pozostałych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 68. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakoamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie nudności [5], [8], [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakoamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Nudności</u> , RR [95% CI]	1,55 [0,64; 3,81]* p=0,346	1,70 [0,84; 3,44]* p=0,14	0,80
	0,81 [0,16; 4,12]		
Retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Nudności</u> , RR [95% CI]	1,55 [0,64; 3,81]* p=0,346	2,46 [1,43; 4,23]* p=0,001	0,45
	0,64 [0,20; 2,04]		
Retygabina 900 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Nudności</u> , RR [95% CI]	1,72 [0,72; 4,17]* p=0,234	1,70 [0,84; 3,44]* p=0,14	0,89
	0,90 [0,18; 4,53]		
Retygabina 900 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Nudności</u> , RR [95% CI]	1,72 [0,72; 4,17]* p=0,234	2,46 [1,43; 4,23]* p=0,001	0,56
	0,71 [0,23; 2,23]		
Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 301 [8]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Nudności</u> , RR [95% CI]	1,59 [0,76; 3,34]* p=0,226	1,70 [0,84; 3,44]* p=0,14	0,81
	0,83 [0,18; 3,86]		
Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 301 [8])			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Nudności</u> , RR [95% CI]	1,59 [0,76; 3,34]* p=0,226	2,46 [1,43; 4,23]* p=0,001	0,42
	0,66 [0,24; 1,83]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia nudności względem lakozamidu** dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 69. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie wymiotów [8], [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Wymioty</u> , RR [95% CI]	0,99 [0,40; 2,50]* p=0,989	2,52 [1,00; 6,34]* p=0,05	0,17
	0,39 [0,10; 1,50]		
Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Wymioty</u> , RR [95% CI]	0,99 [0,40; 2,50]* p=0,989	3,32 [1,63; 6,79]* p<0,001	0,05
	0,30 [0,09; 0,98]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia wymiotów względem lakozamidu** dla wszystkich pozostałych kombinacji dawek:

- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 70. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie drżenia [3], [5], [8], [162].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [162])			
<u>Drżenie</u> , RR [95% CI]	0,98 [0,32; 3,00]* p=0,9672	1,21 [0,56; 2,64]* p>0,05	0,76
	0,81 [0,20; 3,22]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [162])			
<u>Drżenie</u> , RR [95% CI]	4,37 [1,83; 10,44]* p=0,0009	1,21 [0,56; 2,64]* p>0,05	0,03
	3,59 [1,11; 11,67]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [162])			
<u>Drżenie</u> , RR [95% CI]	3,49 [1,62; 7,51]* p=0,0014	1,21 [0,56; 2,64]* p>0,05	0,07
	2,78 [0,92; 8,40]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **ryzyko wystąpienia drżenia jest istotnie statystycznie wyższe w przypadku stosowania:**

- retygabiny w dawce 900 mg/dobę w miejsce lakozamid w dawce 400 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: 205 [3] i 302 [5]) vs badanie [162][164], $p=0,03$).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p>0,05$) na ryzyko wystąpienia drżenia względem lakozamidu** dla pozostałych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 400 mg/dobę.

Tabela 71. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie zaburzeń koordynacji [3], [5], [8], [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [163])			
<u>Zaburzenia koordynacji,</u> RR [95% CI]	3,63 [1,11; 11,94]* p=0,031	4,55 [0,75; 28,21]* p>0,05	0,86
	0,80 [0,07; 9,07]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163][164])			
<u>Zaburzenia koordynacji,</u> RR [95% CI]	3,63 [1,11; 11,94]* p=0,031	5,24 [1,62; 16,94]* p=0,006	0,68
	0,70 [0,12; 3,91]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [163])			
<u>Zaburzenia koordynacji,</u> RR [95% CI]	3,02 [0,90; 10,19]* p=0,077	4,55 [0,75; 28,21]* p>0,05	0,74

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakoamid jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakoamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
	0,66 [0,06; 7,67]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163][164])			
<u>Zaburzenia koordynacji,</u> RR [95% CI]	3,02 [0,90; 10,19]* p=0,077	5,24 [1,62; 16,94]* p=0,006	0,54
	0,58 [0,10; 3,33]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakoamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia zaburzeń koordynacji względem lakoamidu** dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 72. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakoamid jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego [3], [5], [8], [163].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakoamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Badanie [163])			
<u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego,</u> RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR=3,57 [1,62; 7,84]* p=0,0015	3,67 [1,13; 12,06]* <0,05	0,90
	1,09 [0,29; 4,09]		

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [163])			
<u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.</u> RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR=3,57 [1,62; 7,84]* p=0,0015	3,42 [1,04; 11,37]* <0,05	0,85
	1,14 [0,29; 4,42]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [163])			
<u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.</u> RR [95% CI]	Peto OR=3,53 [1,58; 7,87]* p=0,002	3,67 [1,13; 12,06]* <0,05	0,92
	1,07 [0,28; 4,09]		
Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [163])			
<u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.</u> RR [95% CI]	Peto OR=3,53 [1,58; 7,87]* p=0,002	3,42 [1,04; 11,37]* <0,05	0,87
	1,12 [0,29; 4,41]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [163])			
<u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.</u> RR [95% CI]	Peto OR=4,29 [2,00; 9,19]* p=0,0002	3,67 [1,13; 12,06]* <0,05	0,69
	1,30 [0,35; 4,85]		

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakoamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakoamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Badanie [163])			
<u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego,</u> RR [95% CI]	Peto OR=4,29 [2,00; 9,19]* p=0,0002	3,42 [1,04; 11,37]* <0,05	0,65
	1,36 [0,36; 5,24]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakoamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego względem lakoamidu** dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakoamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 73. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakoamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie zmęczenia [5], [8], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakoamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Zmęczenie,</u> RR [95% CI]	6,13 [2,54; 15,04]* p<0,0001	1,64 [0,80; 3,38]* p=0,18	0,03
	3,75 [1,16; 12,13]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Zmęczenie, RR [95% CI]	6,13 [2,54; 15,04]* p<0,0001	2,00 [1,00; 4,03]* p=0,05	0,06
	3,07 [0,97; 9,78]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
Zmęczenie, RR [95% CI]	5,43 [2,23; 13,43]* p<0,0001	1,64 [0,80; 3,38]* p=0,18	0,05
	3,32 [1,02; 10,82]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
Zmęczenie, RR [95% CI]	5,43 [2,23; 13,43]* p<0,0001	2,00 [1,00; 4,03]* p=0,05	0,09
	2,72 [0,85; 8,73]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
Zmęczenie, RR [95% CI]	1,99 [1,05; 3,80]* p=0,035	1,64 [0,80; 3,38]* p=0,18	0,70
	1,21 [0,46; 3,23]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
Zmęczenie, RR [95% CI]	1,99 [1,05; 3,80]* p=0,035	2,00 [1,00; 4,03]* p=0,05	0,99
	1,00 [0,38; 2,60]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli wykazano, że **ryzyko wystąpienia zmęczenia jest istotnie statystycznie wyższe w przypadku stosowania:**

- retygabiny w dawce 600 mg/dobę w miejsce lakozamidu w dawce 200 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 302 [5]) vs badania [163], [164] $p=0,03$).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p>0,05$) na ryzyko wystąpienia zmęczenia względem lakozamidu** dla wszystkich pozostałych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 74. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie ataksji [8], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [164])			
<u>Ataksja</u> , RR [95% CI]	2,98 [1,26; 7,14]* p=0,011	1,21 [0,31; 4,74]* p>0,05	0,32
	2,41 [0,43; 13,48]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [164])			
<u>Ataksja</u> , RR [95% CI]	2,98 [1,26; 7,14]* p=0,011	4,19 [1,34; 13,36]* <0,05	0,66
	0,71 [0,16; 3,22]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia ataksji względem lakozamidu** dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek:

- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Tabela 75. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – wystąpienie podwójnego widzenia [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Podwójne widzenie,</u> RR [95% CI]	5,93 [1,52; 23,49]* p=0,007	4,10 [1,41; 11,95]* p=0,01	0,63
	1,62 [0,23; 11,23]		
Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Podwójne widzenie,</u> RR [95% CI]	5,93 [1,52; 23,49]* p=0,007	5,18 [2,40; 11,18]* p<0,001	0,86
	1,17 [0,22; 6,23]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Podwójne widzenie,</u> RR [95% CI]	5,03 [1,26; 20,24]* p=0,019	4,10 [1,41; 11,95]* p=0,01	0,75
	1,37 [0,19; 9,67]		
Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Podwójne widzenie,</u> RR [95% CI]	5,03 [1,26; 20,24]* p=0,019	5,18 [2,40; 11,18]* p<0,001	0,99
	0,99 [0,18; 5,38]		

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

Analizowany parametr kliniczny	Retygabina vs aktywne placebo	Lakozamid vs aktywne placebo	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])			
<u>Podwójne widzenie,</u> RR [95% CI]	2,48 [0,84; 7,37]* p=0,104	4,10 [1,41; 11,95]* p=0,01	0,65
	0,68 [0,13;3,66]		
Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])			
<u>Podwójne widzenie,</u> RR [95% CI]	2,48 [0,84; 7,37]* p=0,104	5,18 [2,40; 11,18]* p<0,001	0,31
	0,49 [0,12; 1,94]		

* wyniki porównania retygabina vs aktywne placebo i lakozamid vs aktywne placebo obliczono w programie StatsDirect[®] w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli widać, że **stosowanie retygabiny nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia podwójnego widzenia względem lakozamidu** dla wszystkich pozostałych kombinacji dawek:

- retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę,
- retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Ograniczenia dotyczące porównania pośredniego retygabiny względem lakozamidu przy wykorzystaniu wspólnego komparatora jakim było aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)

Porównanie między retygabiną i lakozamidem oparto na wynikach porównania pośredniego, które cechuje się następującymi ograniczeniami:

- porównywane badania różniły się czasem trwania fazy leczenia podtrzymującego: 8 tygodni w badaniu 205 [3], [15] lub 12 tygodni (badania 301 [6]-[7] i 302 [4]-[5]) i 12 tygodni w badaniach lakozamid vs aktywne placebo [162], [163], [164],
- czas trwania fazy zwiększania dawki leku był różny między badaniami; dla badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo wynosił 4 tygodnie (badanie 302 [4]-[5]), 6 tygodni (badani 301 [6]-[7]) oraz 8 tygodni (badanie 205 [1]-[3]), natomiast dla badań porównujących lakozamid vs aktywne placebo od 4 [163] do 6 tygodni [162], [164],
- porównywane badania różniły się okresem fazy podwójnie zamaskowanej: 16 tygodni w badaniu 205, badaniu 302 i [163] oraz 18 tygodni w badaniu 301 i badaniach [162], [164],
- różne definicje populacji ITT w ocenie skuteczności: retygabina vs aktywne placebo w badaniach 205 [1]-[3], 301 [6]-[7] i 302 [4]-[5] populacja ITT EMA zdefiniowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden pomiar napadu padaczkowego w fazie podtrzymującej; lakozamid vs aktywne placebo w badaniach [162], [163], [164] populacja ITT zdefiniowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej w fazie podtrzymującej,
- ocena skuteczności klinicznej możliwa była jedynie dla dychotomicznych punktów końcowych - odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych oraz odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych; są to jednak podstawowe parametry oceniane w metaanalizach innych autorów, dotyczących terapii padaczki,
- nie było możliwe porównanie wyników dotyczących niektórych punktów końcowych, odnoszących się do skuteczności klinicznej analizowanych leków, ponieważ różniły się one definicjami punktów końcowych lub sposobem ich przedstawienia np. zostały wyrażone w formie mediany lub przyjęto odmienne zakresy grupujące pacjentów w zależności od uzyskanych wyników leczenia lub nie podano dokładnych danych, które pozwoliłyby na porównanie,

- analizowane leki stosowane były jako terapia wspomagająca, oznacza to, że w każdej grupie chorych, nawet w tym samym badaniu, pacjenci leczeni byli nieco odmiennymi schematami terapii podstawowej, co mogło wpływać zarówno na skuteczność, jak i na bezpieczeństwo stosowanej terapii łączonej, a występujące działania niepożądane nie musiały być wyłącznie wynikiem działania retygabiny lub lakozamidu, ale również stosowanej terapii podstawowej; jest to jednak problem wszystkich badań, w których stosuje się terapię złożoną (patrz Aneks 15.4. tabele z charakterystyką populacji),
- chorzy przyjmowali 1-3 dodatkowe leki wchodzące w skład terapii podstawowej, co mogło wpływać na metabolizm leku stosowanego jako terapia wspomagająca, ponieważ wiele leków stosowanych w terapii padaczki wpływa na aktywność enzymów wątrobowych, np. powszechnie stosowany kwas walproinowy silnie hamuje enzymy wątrobowe, co może wymagać stosowania niższych dawek analizowanych leków podawanych z tym preparatem, jak i leków terapii podstawowej,
- ocena skuteczności opierała się o wyniki zawarte w dziennikach napadów padaczkowych prowadzonych przez samych pacjentów, co mogło generować pewne błędy szczególnie, jeśli byli oni zobowiązani do rozróżniania rodzajów napadów padaczkowych, jednak z uwagi na fakt, iż wszystkie badania były podwójnie zamaskowane, ewentualny błąd dotyczył w równym stopniu obydwu ramion badawczych,
- w analizie profilu bezpieczeństwa działania niepożądane oceniane były przez badaczy według różnych skal np. COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) w badaniu 205 [3], [15], podczas gdy w badaniach porównujących lakozamid vs aktywne placebo [162], [163], [164] nie określono wykorzystanej skali oceny działań niepożądanych; ponadto w badaniach referencyjnych podawano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych według różnych zasad, np. występujące z częstotliwością $\geq 5\%$ w badaniu [162] oraz $\geq 10\%$ w badaniu 205 [1]-[3] i w badaniach [162], [164]; jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzono została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych, co niwelowało prawdopodobnie ewentualne nieścisłości dotyczące terminologii,
- występujące działania niepożądane były również różnie definiowane, co to oznacza, że w różnych badaniach te same działania niepożądane mogły być w różny sposób opisywane, a bez definicji nie było to możliwe do zweryfikowania, stąd porównywano jedynie działania niepożądane identycznie definiowane,
- również dolny zakres wiekowy pacjentów w poszczególnych próbach klinicznych był różny: minimum 16 lat w grupie retygabiny i 16 lub 18 lat w grupie lakozamidu, jednak średnia wieku w większości badań była podobna – około 30-40 lat.

#

#

#

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

5.17.3. Podsumowanie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie udało się zidentyfikować badań o najwyższej wiarygodności, dotyczących bezpośredniego porównania retygabiny z lakozamidem. Nie udało się również odnaleźć badań klinicznych o niższej wiarygodności, w których przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego tych dwóch substancji aktywnych. W związku z powyższym, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako wspólnego komparatora.

Porównanie pośrednie pomiędzy retygabiną a lakozamidem oparto na metaanalizie badań: 205 [3], [15] i 302 [5], [15] (retygabina w dobowych dawkach 600 mg i 900 mg) oraz 205 [3], [15] i 301 [8], [15] (retygabina w dawce 1200 mg/dobę) oraz badań [163], [164] (lakozamid w dawce 200 mg/dobę), [162], [163], [164] oraz (lakozamid w dawce 400 mg/dobę). Porównanie pośrednie retygabiny z lakozamidem poprzez wspólny komparator (aktywne placebo) przeprowadzono tylko w zakresie następujących dawek: retygabina 600 mg, 900 mg oraz 1200 mg; lakozamid 200 mg i 400 mg, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakozamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono dawki lakozamidu 600 mg/dobę analizowanej w badaniach [162], [164].

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono, że **stosowanie retygabiny (w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg lub 1200 mg) jest równie skuteczne, co podawanie lakozamidu (w dobowych dawkach 200 mg lub 400 mg) odnośnie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% lub co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych oraz odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe**, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek.

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

Stosowanie retygabiny w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia żadnego z pozostałych, analizowanych działań niepożądanych względem lakozamidu we wszystkich

5.17. Analiza kliniczna stosowania retygabiny (Trobal[®]) względem lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie

analizowanych dawkach: 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, takich jak: poważne działania niepożądane, ból głowy, senność, podwójne widzenie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenie, zaburzenia koordynacji, ataksja, nudności ($p>0,05$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

6. Badania o niższej wiarygodności

Zestawienie badań o niższej wiarygodności (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki) znajduje się w Aneksie niniejszej analizy.

Podsumowanie badań o niższej wiarygodności

Badania kliniczne o niższej wiarygodności [177], [178]-[179], [181], [190], dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania retygabiny, odnalezione w trakcie przeglądu medycznych baz danych, są kontynuacjami randomizowanych badań klinicznych 205, 301 i 302 (badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]), omówionych w rozdziale 5.1. **Uzyskane w ich trakcie wyniki wskazują na skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania retygabiny w zarejestrowanych dawkach, wynoszących 600-1200 mg/dobę u pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia), średni czas trwania terapii wynosił 352,5 dnia (5-682 dni) [177], [178]-[179], [181].**

W zakresie skuteczności klinicznej wykazano, że mediana redukcji częstości występowania napadów częściowych wynosiła 48,3%, a odsetek odpowiedzi (czyli $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych) 46,4% w badaniu będącym kontynuacją badania klinicznego 205 [181]. Natomiast w badaniu, które jest kontynuacją badania klinicznego 302 [178] odsetek odpowiedzi na leczenie (czyli $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych) wynosił 54%, u 24% pacjentów zaobserwowano 75-100% redukcję częstości napadów, a mediana redukcji częstości napadów w 28-dniowym okresie leczenia wynosiła 53%, ponadto u 8% pacjentów wystąpił co najmniej 6 miesięczny okres wolny od napadów padaczkowych, a mediana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych wynosiła 88% [178]. Z kolei w subanalizie otwartej fazy badania klinicznego 302 odsetek odpowiedzi na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych) wynosił 61%, u 30% pacjentów zaobserwowano 75-100% redukcję częstości napadów, u 7% pacjentów wystąpił co najmniej 6 miesięczny okres wolny od napadów padaczkowych, a średnia odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych wynosiła 79% [179]. Dotychczas brak wyników otwartej fazy randomizowanego badania klinicznego 301 [190].

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa stosowania retygabiny w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) wykazano, że najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia były działania niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym [181]. U 12% pacjentów wystąpiły

działania niepożądane, które doprowadziły do rezygnacji z badania, a u 6% pacjentów stwierdzono poważne działania niepożądane [179]. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zawroty głowy (19%), senność (17%), ból głowy (12%) i zmęczenie (9%) w badaniu [178] oraz zawroty głowy (15,3%), senność (14,9%) i ból głowy (8,2%) w badaniu [179]. Spośród pacjentów biorących udział w badaniu [178] 3 osoby zmarły z powodów związanych z leczeniem (nagły nieoczekiwany zgon u chorych na epilepsję - SUDEP); częstość SUDEP wynosiła zatem 6,1/1000 pacjentów poddanych terapii retygabiną przez 1 rok. Nie zaobserwowano istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych, funkcji życiowych, parametrach fizykalnych i neurologicznych oraz masie ciała pacjentów [177], [179], [181].

Ponadto, w badaniu o niższej wiarygodności, którego celem była ocena najbardziej optymalnego tempa zwiększania dawki, do osiągnięcia docelowej dawki 1200 mg/dobę wykazano, że odsetek pacjentów rezygnujących z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił: 13% (gdy dawkę zwiększano o 150 mg na 7 dni), 31,8% (gdy dawkę zwiększano o 150 mg na 4 dni), 43,5% (gdy dawkę zwiększano o 150 mg na 2 dni). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które prowadziły do rezygnacji z udziału w badaniu były: senność, zaburzenia mowy, ataksja, zawroty głowy, astenia. Istotne statystycznie różnice zaobserwowano jedynie między grupą, u której dawkę zwiększano o 150 mg/2 dni i 150 mg/7 dni ($p=0,024$). Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w wartościach parametrów laboratoryjnych i EKG [180]. **Zwiększanie dobowej dawki retygabiny o 150 mg/7 dni wydaje się być najlepiej tolerowane przez pacjentów** [180].

Podsumowując, długotrwałe stosowanie retygabiny w dawce 600-1200 mg/dobę skutecznie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia napadów padaczkowych oraz wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono tylko 1 badanie o niższej wiarygodności, w ramach którego kontynuowano obserwację pacjentów uczestniczących w randomizowanych badaniach klinicznych, których wyniki przedstawiono w niniejszej analizie w odniesieniu do wybranych, aktywnych komparatorów. Jest to faza otwarta badania porównującego wigabatrynę z aktywnym placebo [182]. W przypadku pozostałych komparatorów dla retygabiny uwzględnionych w analizie: okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, lamotryginy, topiramatu, lakozamidu nie odnaleziono takich badań.

W fazie otwartej [182] badania porównującego efektywność kliniczną wigabatryny z aktywnym placebo [137] wykazano skuteczność kliniczną i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania wigabatryny w leczeniu padaczki lekoopornej. W badaniu uczestniczyli pacjenci, u których stwierdzono co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych, ponieważ w innym przypadku byli zachęceni do przerwania leczenia wigabatryną, jeśli po 14 tygodniach od rozpoczęcia

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

leczenia nie obserwowano poprawy. Około 37% chorych przerwało terapię przed upływem jednego roku z powodu: braku skuteczności leczenia (66%), wystąpienia działań niepożądanych w większości związanych z ośrodkowym układem nerwowym (26%), utraty kontaktu z pacjentem (3%) lub innych (5%); między pierwszym a czwartym rokiem leczenia terapię przerwało 23% pacjentów, a 39% pacjentów kontynuuje przyjmowanie wigabatryny po 3-4 latach od rozpoczęcia leczenia. Ponadto, u 19% pacjentów z tej grupy udało się całkowicie zredukować napady padaczkowe.

Podsumowując, wigabatryna jest skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym dla wielu pacjentów w trakcie długotrwałego stosowania.

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania retygabiny, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach RCT niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa retygabiny, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

7.1. Raporty o działaniach niepożądanych

Charakterystyka produktu leczniczego Trobalt[®] EMA [183] i Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [184]

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) badań, działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Zaobserwowano wyraźną zależność od dawki w przypadku następujących zaburzeń: zawrotów głowy, senności, stanu splątania, afazji, zaburzeń koordynacji, drżeń, zaburzeń równowagi, zaburzeń pamięci, zaburzeń chodu, nieostrego widzenia i zaparć. Działania niepożądane, które najczęściej powodowały przerwanie leczenia, obejmowały: zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania.

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: bardzo częste: $\geq 1/10$, częste: od $1/100$ do $<1/10$, niezbyt częste: od $1/1\ 000$ do $<1/100$, rzadkie: od $1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$, bardzo rzadkie: $<1/10\ 000$.

W tabeli poniżej w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 76. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem retygabiny w ramach terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [183].

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Przyrost masy ciała, Zwiększenie łaknienia	-
Zaburzenia psychiczne	-	Stan splątania, zaburzenia psychotyczne, omamy, dezorientacja, lęk	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność*	Amnezja*, afazja, zaburzenia koordynacji*, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*, parestezje, drżenie*, zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci*, dysfazja, zaburzenia wymowy, zaburzenia uwagi, zaburzenia chodu*, drgawki kloniczne	Hipokinezja
Zaburzenia oka	-	Podwójne widzenie, nieostre widzenie	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności, zaparcia, niestrawność, suchość w jamie ustnej	Zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	Wysypka skórna, nadmierna potliwość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Dyzuria, trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, krwiomocz, nieprawidłowe zabarwienie moczu	Zatrzymanie moczu Kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Oslabienie, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	-

* Dane uzyskane u pacjentów w podeszłym wieku wskazują, że mogą u nich częściej wystąpić niektóre zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zatrzymanie moczu

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

Odstęp QT

Badanie przewodzenia serca u zdrowych osobników wykazało, że retygabina stosowana w dawkach stopniowo zwiększanych do 1200 mg na dobę wywołała efekt wydłużenia odstępu QT. Średnie wydłużenie skorygowanego odstępu QT (ang. *Individual Corrected QT Interval, QTcI*) wynoszące do 6,7 ms (górną granicę jednostronnego 95% przedziału ufności 12,6 ms) zaobserwowano w okresie 3 godzin po podaniu leku. Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Trobalt® z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępy QT, jak również u pacjentów z potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem komór, hipokaliemią lub hipomagnezją, a także u pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy są w wieku 65 lat i powyżej. U tych pacjentów zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem Trobalt®, a u pacjentów z początkowym skorygowanym odstępem QT >440 ms, EKG należy wykonać po uzyskaniu dawki podtrzymującej.

Zaburzenia psychiczne

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Ryzyko samobójstwa

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

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

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

Napady padaczkowe związane z odstawieniem

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, produkt Trobalt® należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych. Zaleca się, aby dawkę produktu Trobalt® zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni, chyba że względy bezpieczeństwa wymagają szybkiego odstawienia.

Podsumowując, najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Trobalt® (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to zawroty głowy, senność i zmęczenie. Preparatu Trobalt® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na retygabinę lub którykolwiek składnik preparatu [184].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)

Na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono dwa opracowania, w których znajduje się uzupełnienie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku retygabina (Trobalt®) [15], [16].

Profil bezpieczeństwa retygabiny oszacowano na podstawie 45 prób klinicznych obejmujących: 29 zakończonych badań fazy I, 5 badań fazy II, 2 badań fazy III, 6 długoterminowych badań otwartych,

jeden program terapeutyczny z użyciem niezarejestrowanego produktu, 2 badania dotyczące innych wskazań niż padaczka lekooporna. Baza obejmuje dane 1365 pacjentów z padaczką poddanych leczeniu retygabiną oraz 747 zdrowych ochotników uczestniczących w badaniach farmakologii klinicznej.

Zgony

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

- A. 15 zgonów związanych było z leczeniem (łącznie z programem terapeutycznym z użyciem niezarejestrowanego leku):
- o 3 zgony u osób otrzymujących aktywne placebo (3/427, 0,7%) - wszystkie 3 wystąpiły w fazie wymuszonego zwiększania dawki,
 - o 12 zgonów u osób otrzymujących retygabinę (12/1365, 0,9%) - 2 z nich wystąpiły w fazie wymuszonego zwiększania dawki i 10 w fazie podtrzymującej,
- B. 4 zgony, które nastąpiły przed lub po rozpoczęciu przyjmowania retygabiny - nie były związane z leczeniem.

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

Poważne działania niepożądane

Spośród wszystkich pacjentów biorących udział w randomizowanych próbach klinicznych dotyczących retygabiny (Badania 205, 302 i 301), poważne działania niepożądane wystąpiły u 6% badanych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) oraz u 9% przyjmujących retygabinę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zaliczanymi do poważnych były: konwulsje i zaburzenia psychotyczne. Nie zaobserwowano wyraźnego związku częstości występowania konwulsji ze wzrostem dawki leku.

Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Spośród wszystkich pacjentów biorących udział w randomizowanych próbach klinicznych dotyczących retygabiny (Badania 205, 302 i 301), 11% badanych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) i 25% badanych przyjmujących retygabinę zrezygnowało z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Przeważająca większość pacjentów przerwała leczenie w fazie

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

wymuszonego zwiększania dawki leku. Zaobserwowano wzrost częstości rezygnacji z badania wraz ze wzrostem dawki retygabiny.

Działania niepożądane, na które należy szczególnie zwrócić uwagę

Zarówno pacjenci, jak i ich lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na wystąpienie takich działań niepożądanych jak:

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

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [185]

Firma GlaxoSmithKline w październiku 2011 roku wydała komunikat uzgodniony z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Produkt leczniczy Trobalt® jest zarejestrowany do leczenia napadów padaczkowych o początku ogniskowym, z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u osób dorosłych w wieku 18 lat lub starszych z padaczką, do stosowania w leczeniu uzupełniającym padaczki.

Leki przeciwpadaczkowe mogą wymagać szczególnej uwagi. Należy zapewnić ich właściwe stosowanie. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Trobalt® należy omówić z pacjentem następujące kwestie:

- produkt Trobalt® należy przyjmować doustnie, podczas posiłków lub pomiędzy posiłkami, trzy razy na dobę; tabletki należy połykać w całości, bez rozgryzania, kruszenia ani dzielenia; dawkę produktu Trobalt® należy stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia dawki skutecznej; dawka początkowa wynosi 300 mg/dobę; zwiększa się ją co tydzień o 150 mg/dobę, w zależności od odpowiedzi oraz tolerancji pacjenta; maksymalna łączna dawka dobową wynosi 1200 mg/dobę.

- opakowania startowe przeznaczone do rozpoczęcia leczenia są dostępne dla pacjentów stosujących standardowy schemat wprowadzania leku, ułatwiając prowadzenie 2 pierwszych tygodni leczenia i osiągnięcie dawki terapeutycznej wynoszącej 600 mg/dobę do trzeciego tygodnia leczenia,
- odpowiednie wprowadzanie leku może zminimalizować ryzyko działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, w tym omamów i zaburzeń psychiatrycznych.

Wpływ na układ moczowy

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trobalt® u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu; zaleca się, aby informować pacjentów o ryzyku wystąpienia takich działań leku.

Wydłużenie odstępu QT

W randomizowanych badaniach klinicznych nie zaobserwowano, aby retygabina powodowała zaburzenia rytmu serca; należy jednak zalecić pacjentom, aby zgłaszali oni nowe objawy, które mogą wskazywać na wydłużenie odstępu QT, na przykład takie jak kołatanie serca lub omdlenia.

Zaburzenia psychiatryczne

Zaleca się, aby informować pacjentów o potencjalnym ryzyku wystąpienia takich zaburzeń oraz aby nie przekraczać dawek przewidzianych w zalecanym schemacie przyjmowania leku.

Do tej pory w 45 zakończonych badaniach (fazy I, II i III) oceniających produkt leczniczy Trobalt®, uczestniczyło ponad 2000 pacjentów, w tym 1365 osób z padaczką. Wykazano, że produkt Trobalt® jest ogólnie dobrze tolerowany, a najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter przemijający, są łagodne lub umiarkowane i występują podczas włączania produktu Trobalt® zgodnie ze schematem dawkowania. Bardzo częste działania niepożądane były zależne od dawki i obejmowały: zawroty głowy, senność i uczucie zmęczenia.

Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych: *Health Canada* (www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (www.lareb.nl) oraz *Thompson Micromedex®* (www.micromedex.com) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Trobalt® (retygabina).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Ocena terapeutyczna produktu leczniczego Trobalt®

W ocenie terapeutycznej produktu leczniczego Trobalt® (retygabina), dostarczonej przez Podmiot odpowiedzialny firmę GlaxoSmithKline, z kwietnia 2011 roku dołączono plan zarządzania ryzykiem (RMP) [186].

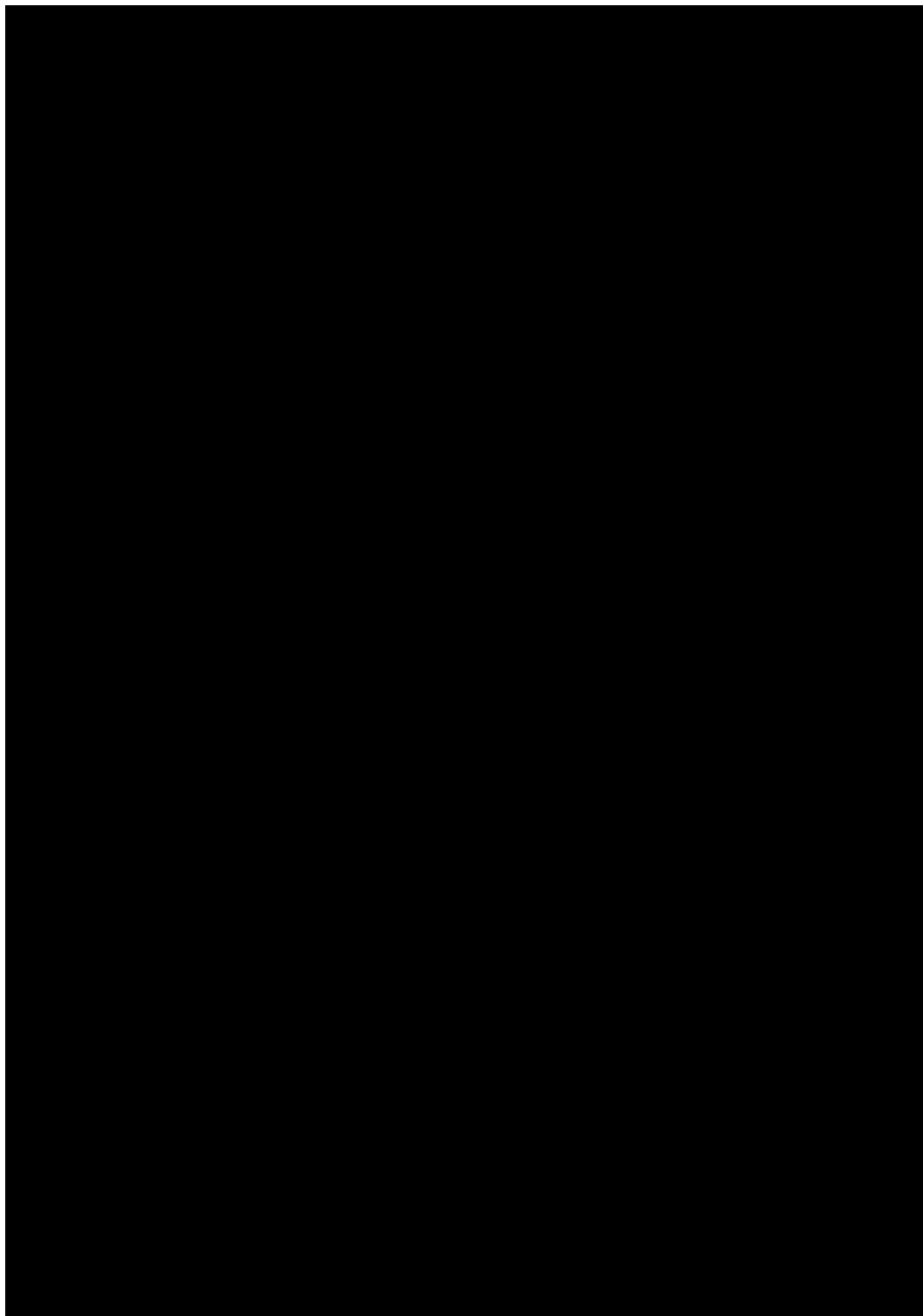
Plan zarządzania ryzykiem (RMP)

[REDACTED]

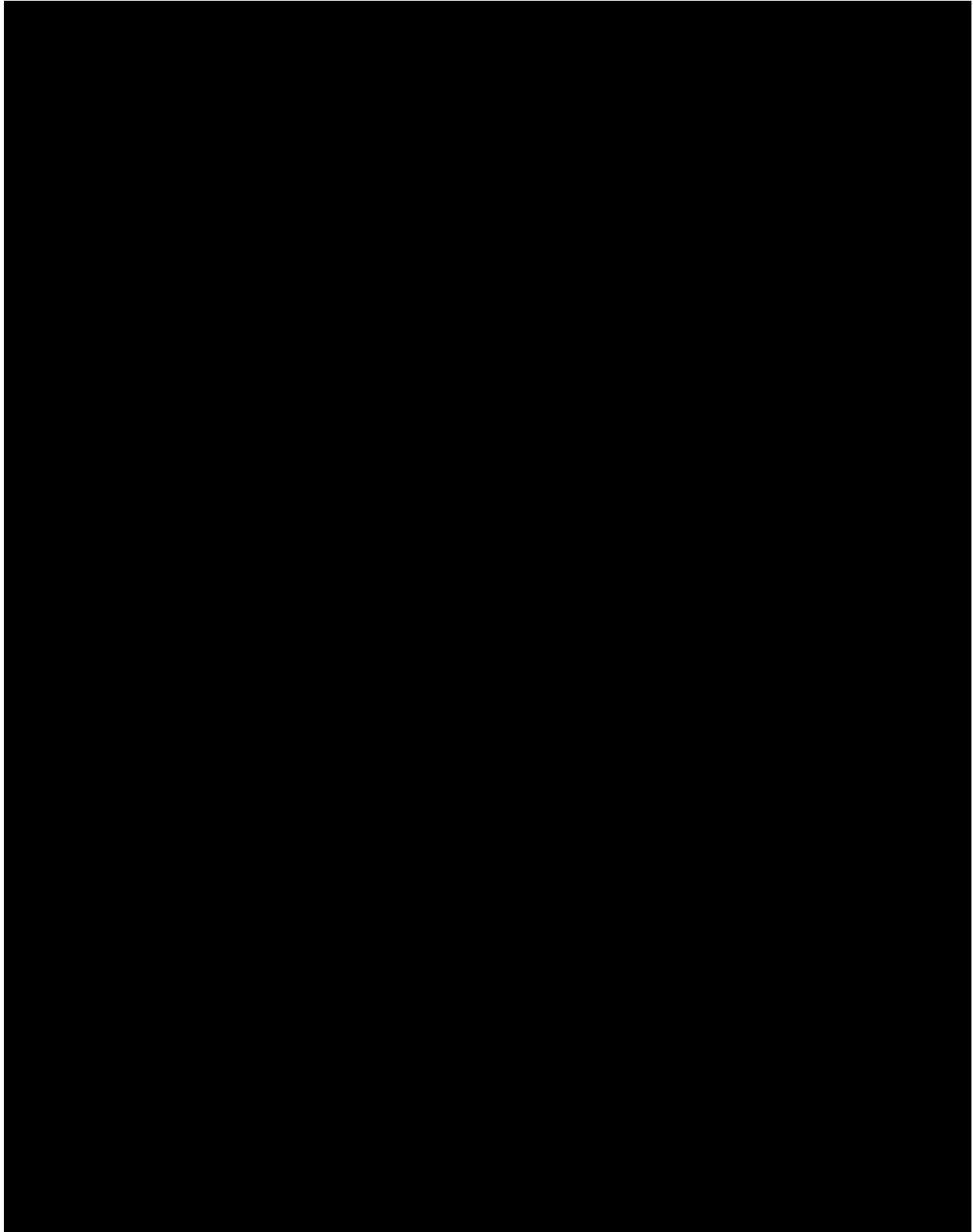
[REDACTED]

[REDACTED]

7.1. Raporty o działaniach niepożądanych.



Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



7.2. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Dotychczas profil bezpieczeństwa retygabiny oszacowano na podstawie 45 prób klinicznych, w których wzięło udział około 2000 osób, w tym 1365 pacjentów z padaczką poddanych leczeniu retygabiną oraz 747 zdrowych ochotników uczestniczących w badaniach [15], [16], [185].

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z trzech wielośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) badań klinicznych (205, 301 i 302), zgłoszone działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Zaobserwowano wyraźną zależność od dawki w przypadku następujących działań niepożądanych: zawrotów głowy, senności, stanu splątania, afazji, zaburzeń koordynacji, drżeń, zaburzeń równowagi, zaburzeń pamięci, zaburzeń chodu, nieostrego widzenia i zaparc. Działania niepożądane, które najczęściej powodowały przerwanie leczenia, obejmowały: zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania [183], [184].

Do dnia 2 października 2009 roku zanotowano w sumie 19 zgonów u pacjentów biorących udział w próbach klinicznych dotyczących retygabiny: 15 zgonów związanych było z leczeniem [3 zgony u osób otrzymujących aktywne placebo (3/427, 0,7%) oraz 12 zgonów u osób otrzymujących retygabinę (12/1365, 0,9%)], a 4 zgony nie były związane z leczeniem. Ponadto, w randomizowanych próbach klinicznych dotyczących retygabiny (Badania 205, 302 i 301), poważne działania niepożądane wystąpiły u 6% badanych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) oraz u 9% przyjmujących retygabinę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zaliczonymi do poważnych były: konwulsje i zaburzenia psychotyczne. Nie zaobserwowano wyraźnego związku częstości występowania konwulsji ze wzrostem dawki leku. Dodatkowo 11% badanych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) i 25% badanych przyjmujących retygabinę zrezygnowało z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Przeważająca większość pacjentów przerwała leczenie w fazie wymuszonego zwiększania dawki leku. Ponadto, zaobserwowano wzrost częstości rezygnacji z badania wraz ze wzrostem dawki retygabiny [15], [16].

Leki przeciwpadaczkowe należy stosować ostrożnie, a działania niepożądane, na które trzeba szczególnie zwrócić uwagę obejmują: zaburzenia związane z układem moczowym oraz nerkami, anomalie rytmu serca oraz układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca, halucynacje oraz psychozy, zachowania, myśli samobójcze, pogorszenie objawów związanych z napadami padaczkowymi, stan

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

epileptyczny oraz działania niepożądane związane z drgawkami, zaburzenia funkcjonowania wątroby, zaburzenia związane z mową i funkcjami kognitywnymi, neutropenia i infekcje [15], [16], [185].

W ocenie terapeutycznej produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) uwzględniono również plan zarządzania ryzykiem (RMP), umożliwiający monitorowanie i ocenę każdego zidentyfikowanego i potencjalnego ryzyka związanego z zastosowanym leczeniem [186].

Na stronach internetowych: *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*® nie odnaleziono informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Trobalt® (retygabina).

8. Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia *add-on* - w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 10 opracowań wtórnych [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196], które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia). Opracowania wtórne, do których nie udało się dotrzeć, opisano w oparciu o abstrakty. Jeśli abstrakty również były niedostępne – opracowania wykluczono z analizy. W ramach niniejszej analizy zostały omówione tylko opracowania wtórne, będące metaanalizami lub przeglądami systematycznymi.

Zestawienie opracowań wtórnych (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania.

Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy opracowań wtórnych [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196] nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie retygabiny z innymi aktywnymi komparatorami w ramach terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (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 stosowany lek w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia).

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania uwzględnione w opracowaniach wtórnych [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], dotyczące porównań retygabiny oraz omawianych komparatorów (okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, lewetiracetamu, lakozamidu i wigabatryny) względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Wszystkie odnalezione badania włączono do niniejszego przeglądu systematycznego, jako badania potencjalnie przydatne do analizy klinicznej. Spośród nich z dużą starannością wyekstrahowano te, które zapewniały największą możliwą homogeniczność analizowanych populacji pacjentów oraz metod badawczych.

Wyciągnięte przez autorów opracowań wtórnych wnioski nie świadczą jednoznacznie o większej skuteczności jednego z komparatorów względem innego i sugerują niewielkie różnice w skuteczności

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

klinicznej analizowanych leków przeciwpadaczkowych. Autorzy zwracają uwagę na dużą niehomogeniczność dostępnych badań oraz olbrzymi wpływ, jaki mogą mieć metody badawcze na analizowane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa. **Dotychczas stosowane w terapii leki przeciwpadaczkowe odznaczają się jednak istotnie większą skutecznością kliniczną w porównaniu do aktywnego placebo oraz dobrym profilem bezpieczeństwa** [187], [188], [192], [193]. Leki przeciwpadaczkowe redukują częstość napadów padaczkowych o 50% u około 35% pacjentów w porównaniu do około 15% chorych otrzymujących aktywne placebo ($p < 0,001$), a napady padaczkowe ustępują u około 8,2% pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe oraz u około 2,1% chorych otrzymujących aktywne placebo [187]. W przypadku retygabiny 8% pacjentów i tylko 2% chorych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) nie doświadczało napadów w fazie podtrzymującej stosowania leku ($p < 0,03$) [193]. **Szczególne znaczenie ma zwłaszcza istotna redukcja (około 7-krotna) ryzyka wystąpienia nagłego nieoczekiwanego zgonu u chorych na padaczkę (SUDEP) przyjmujących leki przeciwpadaczkowe w porównaniu do pacjentów otrzymujących aktywne placebo** [191]. **W odniesieniu do retygabiny w opracowaniach wtórnych podkreślana jest również innowacyjność leku, związana z jego odmiennym mechanizmem działania w porównaniu do dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych (aktywacja kanałów potasowych w neuronach), co może mieć duże znaczenie, zwłaszcza w leczeniu padaczki lekoopornej.**

9. Dyskusja

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) retygabiny (Trobal[®]) stosowanej jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia terapii), w odniesieniu do kontynuacji dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo (czyli braku terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie; aktywne placebo) oraz wybranych aktywnych komparatorów: okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, lamotryginy, wigabatryny, lakozamidu i topiramatu.

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym, dotykającym około 50 milionów osób na świecie i około 300-400 tysięcy w Polsce (1% populacji). Ponadto, około 30% przypadków padaczki jest opornych na dotychczas stosowane leczenie, w Polsce jest to około 100-200 tysięcy chorych [304], [329]. Ze względu na szerokie rozpowszechnienie, padaczka stanowi poważny problem społeczny. Powtarzające się napady padaczkowe mogą zagrażać życiu (urazy podczas napadu lub nagły zgon z powodu padaczki, SUDEP), sprzyjają występowaniu chorób współistniejących jak np. depresja, zaburzenia lękowe oraz istotnie ograniczają jakość życia chorych, ponieważ napady wpływają na nieobecność w pracy lub szkole, utrudniają kontakty społeczne, a często wymagają także stosowania politerapii oraz częstszych wizyt u lekarza [305], [308], [332], [333], [334]. **Z powyższych względów konieczne staje się wprowadzenie nowych leków przeciwpadaczkowych, które dawałyby pacjentom (zwłaszcza lekoopornym) szansę na skuteczniejszą kontrolę choroby. Potencjalnie takim lekiem może być retygabina z powodu innowacyjnego mechanizmu działania - aktywacji kanałów potasowych, warunkujących pobudliwość neuronów, który jest odmienny od dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych [183], [330]. Z obserwacji klinicznych wynika, że każdy nowy lek, którego pacjent jeszcze nie stosował, o innowacyjnym mechanizmie działania i korzystnym profilu bezpieczeństwa, stwarza szansę na uzyskanie poprawy u około 15-20% pacjentów z grupy lekoopornych [329].**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono trzy randomizowane badania kliniczne typu *superiority*: badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20], w których porównywano stosowanie retygabiny oraz aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii dodanych do przyjmowanych wcześniej przez pacjenta leków przeciwpadaczkowych. Powyższe badania według

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). **W skali GRADE ich metodyka została oceniona wysoko, a w skali Jadad badania uzyskały 4-5 punktów** (ze względu na brak opisu randomizacji w jednym z badań klinicznych). Ponadto, dla porównania każdej z analizowanych dawek retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) udało się przeprowadzić metaanalizę wyników na podstawie dwóch prób klinicznych, w których w każdym ramieniu uczestniczyło około 250 pacjentów. Dodatkowo w badaniach dla retygabiny uczestniczyli również pacjenci z 8 polskich ośrodków klinicznych [19]. Metaanaliza danych dodatkowo powinna zwiększyć wiarygodność uzyskanych wyników. **Badania porównujące aktywne komparatory**, uwzględnione w niniejszej analizie, **również były badaniami z randomizacją** (podtyp IIA), **ocenionymi wysoko w skali GRADE oraz w skali Jadad** (3-5 punktów) [22], [24]-[25], [37], [44], [50], [53], [55]-[57], [58]-[59], [79], [113]-[114], [118]-[119], [134], [137], [139], [162], [163], [164].

W badaniach klinicznych dotyczących retygabiny analizowana populacja objęła dorosłych (w wieku 16 lat i więcej) pacjentów z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, głównie rasy białej (badania kliniczne prowadzono także w polskich ośrodkach), u których padaczkę zdiagnozowano średnio około 22 lata wcześniej, zatem była ona przewlekła i oporna na dotychczas stosowane leczenie. Pacjenci włączeni do badań cechowali się brakiem dostatecznej kontroli częstości występowania napadów padaczkowych, mimo przyjmowanych zwykle od jednego do dwóch lub trzech leków przeciwpadaczkowych (około 70-75% chorych przyjmowało co najmniej 2 inne leki przeciwpadaczkowe [15], [190], [327], [328], [329]). **Z tego względu najlepiej udokumentowana jest skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa stosowania retygabiny u pacjentów z ciężką postacią padaczki lekoopornej. Zatem, badana populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania retygabiny, a jej reprezentatywność została oceniona wysoko.** W badaniach porównujących aktywne komparatory (okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lamotrygina, wigabatryna, lakozamid), uwzględnionych w niniejszej analizie, również reprezentatywność populacji oceniono wysoko, zwłaszcza w przypadku porównań pośrednich: retygabina vs topiramata, retygabina vs lewetiracetam i retygabina vs lakozamid [22], [24]-[25], [37], [44], [50], [53], [55]-[57], [58]-[59], [79], [113]-[114], [118]-[119], [134], [137], [139], [162], [163], [164].

W uwzględnionych próbach klinicznych podawano retygabinę w trzech zarejestrowanych dawkach: 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę, podzielonych na trzy dawki, czyli

zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Charakterystyce Produktu Leczniczego [183]. W badaniach 205 i 301 dopuszczono możliwość redukcji dawki leku, zatem część pacjentów otrzymywała nieco niższe dawki, niż początkowo zakładano. Dotyczyło to głównie najwyższej podawanej dawki retygabiny wnoszącej 1200 mg/dobę. **Zatem, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek oraz na możliwość ich dostosowania do potrzeb pacjentów.** W przypadku aktywnych komparatorów również podawano dawki zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Charakterystykach Produktów Leczniczych [292], [293], [294], [295], [296], [297], [299], [345]. Ponadto, gdy było to możliwe w niniejszej analizie krzyżowo porównywano wszystkie analizowane dawki retygabiny ze wszystkimi analizowanymi dawkami komparatorów.

W badaniach oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in. średnią i medianę procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych, odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (u których zaobserwowano co najmniej 75%, 50% oraz 25-50%, 0-25% redukcję częstości napadów padaczkowych względem fazy wstępnej badania lub nie zaszła zmiana lub nastąpił wzrost częstotliwości napadów padaczkowych), odsetek pacjentów oraz odsetek dni całkowicie wolnych od napadów padaczkowych. Nie analizowano ryzyka nagłego, niewyjaśnionego zgonu z powodu padaczki (SUDEP), ponieważ w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach odnotowano tylko kilka takich przypadków, które zostaną omówione w dalszej części rozdziału. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych, w tym poważnych działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych.

Aktywne komparatory dla retygabiny uwzględnione w niniejszym opracowaniu należą, podobnie jak analizowany lek, do leków przeciwpadaczkowych nowej generacji, podawanych głównie w ramach terapii wspomagającej. Jedyne niektóre spośród wybranych komparatorów (lamotrygina, okskarbazepina, lewetiracetam) stosowane są zarówno w monoterapii (jako leczenie pierwszego rzutu) oraz w pierwszej linii terapii wspomagającej (jeśli pierwszy z zastosowanych u pacjenta leków okazuje się być nieskuteczny). Pozostałe z nich (gabapentyna, topiramata, tiagabina, wigabatryna i lakozamid) są zalecane, jako pierwsza lub druga linia terapii wspomagającej. Proponowane przez Podmiot odpowiedzialny **miejsce retygabiny wśród dostępnych leków przeciwpadaczkowych, jest wśród leków stosowanych w ramach drugiej linii terapii wspomagającej (czyli III rzut leczenia), u chorych, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany** [190]. Ponadto, Polskie Towarzystwo Neurologiczne w najnowszych wytycznych z 2011 roku zaleca stosowanie retygabiny w II rzucie leczenia, gdy

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

dotychczasowa terapia nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji leczenia [329]. Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych HAS również zaleca stosowanie retygabiny w II rzucie leczenia, po niepowodzeniu co najmniej dwóch monoterapii [327], podobnie szkocka Agencja SMC rekomenduje podawanie retygabiny pacjentom z ciężką do wyleczenia padaczką lekooporną, którzy byli wcześniej leczeni lekami przeciwpadaczkowymi, jednak choroba nadal nie jest zadawalająco kontrolowana [326].

Na podstawie metaanaliz przedstawionych w niniejszej analizie klinicznej, wykazano istotnie większą skuteczność retygabiny względem kontynuacji dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Istotność statystyczna skuteczności klinicznej retygabiny zwiększała się wraz ze wzrostem dawki leku i była obserwowana m.in. dla takich punktów końcowych, jak: średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych (dla dobowych dawek 900 mg i 1200 mg), odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50% lub 75% (dobowe dawki od 600 do 1200 mg), procent pacjentów całkowicie wolnych od napadów padaczkowych (dla najwyższej dobowej dawki 1200 mg retygabiny). Retygabina zmniejszała również istotnie statystycznie ryzyko braku zmian lub wzrostu częstości napadów padaczkowych (dla dobowych dawek 900 mg i 1200 mg). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między skutecznością retygabiny i aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła 25-50% oraz odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych (dobowe dawki od 600 mg do 1200 mg), a w przypadku odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła 0-25% retygabina okazała się nawet istotnie mniej skuteczna od aktywnego placebo (dobowe dawki od 600 mg do 1200 mg). **Celem leczenia pacjenta z padaczką jest stłumienie napadów lub w przypadku ciężkiej padaczki, znaczne zmniejszenie częstotliwości napadów przez okres czasu wystarczający do uznania efektu terapii za klinicznie istotny. Dlatego w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych można uznać, że cel ten został osiągnięty, przynajmniej u części pacjentów leczonych retygabiną.**

Wyniki metaanalizy dla punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej przedstawiono zarówno na podstawie badań, w których dopuszczano (badania 205 i 301), jak i nie zezwalano (badanie 302) na redukcję dawki retygabiny. W praktyce klinicznej dawka leku ustalana jest elastycznie zgodnie ze stopniem odpowiedzi na leczenie poszczególnych pacjentów. Z tego powodu

wyniki skuteczności klinicznej uzyskane na podstawie randomizowanych prób klinicznych mogą się nieco różnić od tych, których mogą oczekiwać pacjenci i lekarze. Jakkolwiek, **w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych dopuszczano redukcję dawki retygabiny (badania 205 i 301), dostosowując ją do potrzeb chorych, zatem różnice wyników badań klinicznych, jak i wyników w praktyce klinicznej, nie powinny być znaczące.**

Do warunków realnej praktyki klinicznej bardziej zbliżone mogą być wyniki otwartych badań klinicznych (jednak o niższej wiarygodności klinicznej), w których pacjenci biorący udział w badaniach 205, 302 i 301, poddani zostali dalszemu leczeniu retygabiną w najbardziej odpowiedniej dla siebie dawce. **Na ich podstawie można stwierdzić, że długotrwałe stosowanie retygabiny jest skuteczne i bezpieczne dla chorych**, ponieważ w badaniach wykazano, że lek zwiększa prawdopodobieństwo co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych u ponad 50% badanych [178], [179], [181] oraz wystąpienia co najmniej 6-miesięcznego okresu wolnego od napadów padaczkowych u około 7-8% chorych [178], [179]. Ponadto, mediana redukcji częstości napadów padaczkowych po 12 miesiącach leczenia (od 49,0% do 62,9%), po 24 miesiącach (od 62,6% do 66,1%) oraz po 32 miesiącach (od 67,2% do 71,0%), utrzymywała się na podobnym poziomie, co na początku otwartej fazy badań (po 3 miesiącach leczenia od 49,3% do 55,7%) [196]. Natomiast, odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wynosił odpowiednio: 53,5% chorych po upływie 3 miesięcy kontynuacji leczenia w badaniach fazy otwartej, 56,2% po 6 miesiącach, 56,4% po 12 miesiącach, 68,9% po 24 miesiącach i 78,6% po 32 miesiącach [196]. **Podczas długotrwałego stosowania retygabiny, dane z otwartych badań klinicznych wskazują na utrzymywanie się reakcji na leczenie. Obserwowany wzrost odsetka odpowiedzi wynika z faktu, że pacjenci odpowiadający na leczenie pozostają w badaniu, podczas gdy chorzy niereagujący na terapię są stopniowo z niego wycofywani.**

Dodatkowo, oszacowano odsetek pacjentów kontynuujących leczenie retygabiną po upływie 12 miesięcy na około 58%, a po 24 miesiącach na około 41% [196]. W oparciu o metaanalizę wyników faz otwartych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych [335], można stwierdzić, że retygabina wypada korzystnie na ich tle, ponieważ po upływie roku odsetek pacjentów kontynuujących leczenie gabapentyną wynosił 20-25%, topiramatem lub lamotryginą – 40-60%, a lewetiracetamem 60-75%. Oszacowanie odsetka pacjentów bez napadów padaczkowych, leczonych retygabiną, w okresie 6 miesięcy wyniosło około 10,3%, w ciągu kolejnych 6 miesięcy 12,4% chorych, a po 24 miesiącach 19,1% [196]. W porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych odsetek pacjentów bez napadów w okresie 6 miesięcy wyniósł 13,2% chorych leczonych lewetiracetamem, 16,1% - topiramatem i 4,7% - lamotryginą [335]. **Zatem, na tle innych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji, retygabina wypada korzystnie w**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

odniesieniu do odsetka pacjentów kontynuujących terapię oraz odsetka pacjentów bez napadów padaczkowych w długim okresie leczenia.

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu retygabiny miały u przeważającej liczby pacjentów łagodne lub umiarkowane nasilenie, a ich częstość wydawała się zwiększać wraz ze wzrostem dawki leku. Większość z nich była przejściowa i występowała głównie w okresie wymuszonego miareczkowania. W przypadku części działań niepożądanych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą leczoną retygabiną i grupą otrzymującą aktywne placebo, w tym poważnych działań niepożądanych i zgonów. **Zatem, retygabinę cechuje dobry profil bezpieczeństwa. Częstość występowania działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z ich powodu w realnej praktyce klinicznej może być nawet mniejsza, dzięki dostosowaniu długości okresu zwiększania dawki leku oraz wielkości samej dawki do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta** [3], [5], [8].

W badaniach klinicznych II/III fazy z zastosowaniem retygabiny odnotowano w sumie 7 zgonów prawdopodobnie będących przypadkami nagłego, niewyjaśnionego zgonu u pacjentów z padaczką (ang. *Sudden Unexplained Death in Epileptic Patients*; SUDEP) [15]. Prawdopodobieństwo wystąpienia SUDEP oszacowano na 4,5/1000 osobo-lat leczenia [15], co mieści się w granicach 1,2-9,3/1000 osobo-lat określonych dla innych leków przeciwpadaczkowych [331], [336], [337] oraz nieco bardziej restrykcyjnego oszacowania 2,0-6,0/1000 osobo-lat w przypadku pacjentów z przewlekłą, lekooporną padaczką [336]. **Należy podkreślić, że w badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny uczestniczyli pacjenci z ciężką postacią lekoopornej padaczki** (średni czas trwania choroby wynosił 22 lata, 75% pacjentów przyjmowało co najmniej 2 inne leki przeciwpadaczkowe, a średnia częstość napadów wynosiła 8-12 na miesiąc), **a zatem należących do subpopulacji chorych szczególnie narażonych na wystąpienie SUDEP, w porównaniu do populacji ogólnej chorych na padaczkę** [15], [336]. Ponadto, w głównych, randomizowanych badaniach klinicznych odnotowano jedynie 2 zgony uznane za przypadki SUDEP, po jednym w grupie leczonej retygabiną (1/813; 0,2%) oraz w grupie otrzymującej aktywne placebo - rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie - (1/427; 0,7%), odsetek przypadków SUDEP oszacowano odpowiednio na: 4,7/1000 osobo-lat oraz 8,0/1000 osobo-lat [15]. **Zatem, w randomizowanych badaniach klinicznych częstotliwość występowania SUDEP była niemal o połowę mniejsza w grupie leczonej retygabiną w porównaniu do grupy nieotrzymującej dodatkowego leczenia do dotychczas stosowanego (kontynuacji dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z aktywnym placebo). Należy pamiętać, że nagły, niewyjaśniony zgon (SUDEP) jest najczęstszą przyczyną nadmiernej**

Śmiertelności u pacjentów z ciężkimi postaciami przewlekłej, lekoopornej padaczki. Ocenia się, że SUDEP stanowi przyczynę 7,5%-17,0% zgonów chorych na padaczkę [317], [336].

Dotychczas przeprowadzono jedynie badania kliniczne porównujące retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), **ponieważ brak jest jak dotąd standardowego schematu leczenia w terapii skojarzonej padaczki częściowej z wtórnym uogólnieniem lub nie.** Z tego też względu nie odnaleziono żadnych bezpośrednich porównań retygabiny z wybranymi, aktywnymi komparatorami: okskarbazepiną, tiagabiną, gabapentyną, lewetiracetamem, lamotryginą, wigabatryną, lakozamidem i topiramatem.

Porównanie efektywności klinicznej retygabiny względem lewetiracetamu, lakozamidu oraz topiramatu przedstawiono na podstawie wyników porównań pośrednich przy zastosowaniu wspólnego komparatora jakim było aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), przeprowadzonych metodą Buchera, w oparciu o randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone dla oceny obu leków. Mimo wysokiej wiarygodności wszystkich włączonych do porównań badań oraz dbałości o jak największą homogeniczność badań klinicznych dla wybranych komparatorów, wyniki te cechują się średnią wiarygodnością. Należy pamiętać, że pomimo pozornego podobieństwa badanych populacji (wiek, średnia liczba napadów padaczkowych, liczba przyjmowanych dodatkowo leków), mogły istnieć inne czynniki zakłócające, których wpływ nie został wyeliminowany na drodze randomizacji. Ponadto, jedynie w badaniach z zastosowaniem retygabiny włączono pacjentów, którzy we wcześniejszych próbach leczenia otrzymywali najnowsze preparaty przeciwpadaczkowe (lakozamid, eslikarbazepinę, zonisamid, pregabalinę) [190]. Autorzy opracowań wtórnych, włączonych do niniejszej analizy, również wskazują na duże różnice występujące w metodyce badań, poważnie utrudniające porównanie efektywności poszczególnych leków przeciwpadaczkowych oraz brak bezpośrednich porównań leków [187], [188], [191]. Dodatkowym problemem jest dość istotny efekt placebo wykrywany w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów cierpiących na padaczkę, oszacowany na 12,5% [191]. **Podsumowując, wnioskowanie oparte na wynikach porównań pośrednich jest obarczone sporym marginesem błędu** i przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego, w którym badane komparatory porównywanoby bezpośrednio (*head to head*), mogłoby nieznacznie zmienić wyniki analizy. **W przypadku pozostałych wybranych, aktywnych komparatorów (okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lamotrygina, wigabatryna) nie udało się przeprowadzić porównań pośrednich, ze względu na zbyt duże różnice w metodyce poszczególnych badań** (patrz Aneks niniejszego opracowania).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Ze względu na ograniczoną dostępność danych oraz odmienne definicje punktów końcowych, analizę efektywności klinicznej przeprowadzono jedynie dla dychotomicznych punktów końcowych, takich jak: odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50% lub 75% oraz odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów padaczkowych. Ponadto, analizę profilu bezpieczeństwa oparto na: ryzyku występowania poszczególnych działań niepożądanych oraz ryzyku rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych. Porównywano krzyżowo wszystkie analizowane w próbach klinicznych dawki komparatorów, mimo że najbardziej istotne z praktycznego punktu widzenia wydaje się być porównanie tzw. dawek odpowiadających (czyli najmniejszej stosowanej w praktyce dawki retygabiny z najmniejszą stosowaną w praktyce dawką komparatora itd.).

Porównanie pośrednie retygabiny z lewetiracetamem i lakozamidem w odniesieniu do wszystkich analizowanych dawek obu leków (porównywanych krzyżowo ze sobą) wykazało porównywalną skuteczność obu leków przeciwpadaczkowych. W przypadku porównania pośredniego retygabiny z topiramatem, retygabina okazała się nieco mniej skuteczna od topiramatu. Wyniki świadczące o istnieniu istotnych statystycznie różnic między retygabiną a topiramatem, retygabiną a lewetiracetamem czy retygabiną a lakozamidem (w przypadku działań niepożądanych), dotyczą porównań dawek, których nie można uznać za odpowiadające, np. stosowanie retygabiny w największych dobowych dawkach: 900 mg i 1200 mg zwiększa istotnie ryzyko wystąpienia zawrotów głowy względem topiramatu podawanego w najmniejszych dobowych dawkach 200 mg i 400 mg, zalecanych jako dawki początkowe. **Podsumowując, wyniki uzyskane w niniejszej analizie w odniesieniu do porównań pośrednich retygabiny z lewetiracetamem, retygabiny z lakozamidem oraz retygabiny z topiramatem, wskazują na podobną skuteczność oraz tolerancję obu leków, co potwierdzają również wyniki i wnioski pochodzące z opracowań wtórnych dotyczących efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych [187], [188], [191].**

Pomimo podobieństwa charakterystyki pacjentów analizowanych w porównaniach pośrednich do populacji docelowej oraz takiej samej jak stosowana w praktyce interwencji, należy podchodzić z dużą ostrożnością do wyników takich porównań.

W celu zestawienia wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa porównania retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), z aktywnym komparatorem również porównywanym z aktywnym placebo, w niniejszym opracowaniu zaprezentowano także wyniki

bezpośrednich porównań poszczególnych aktywnych komparatorów: okskarbazepiny (w dobowych dawkach 600 mg, 1200 mg i 2400 mg [22]), tiagabiny (w dobowej dawce 30 mg [24]-[25]), gabapentyny (w dobowych dawkach 1200 mg i 1800 mg [37], [44]), lamotryginy (w dobowych dawkach 300 mg i 500 mg [79]), wigabatryny (w dobowych dawkach 1 g i 3 g [134], [137]), lewetiracetamu (w dobowych dawkach 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg [50], [53], [55], [58]), topiramatu (w dobowych dawkach 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 100 mg [113]-[114], [118]-[119]) oraz lakozamidu (w dobowych dawkach 200 mg, 400 mg i 600 mg [162], [163], [164]) z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). **Wyniki tych porównań wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność leków przeciwpadaczkowych względem aktywnego placebo.** Podobne rezultaty, potwierdzające istotnie większą skuteczność leków przeciwpadaczkowych w porównaniu do aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) wykazano w analizowanych opracowaniach wtórnych [187], [188], [191]. Ponadto, **w metaanalizie [190] wykazano, że terapia lekami przeciwpadaczkowymi również istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia nagłego, nieoczekiwanego zgonu u chorych na padaczkę (SUDEP) w porównaniu do aktywnego placebo.**

Badania o niższej wiarygodności dodatkowo potwierdzają skuteczność oraz bezpieczeństwo długotrwałego stosowania retygabiny (średni czas trwania terapii wynosił 352,5 dnia; zakres 5-682 dni) [177], [178]-[179], [180], [181], a opracowania [15], [196] dostarczają informacji o wynikach badań z okresu 32 miesięcy. Publikacje włączone do niniejszej analizy, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, także potwierdzają wnioskowanie o dobrej tolerancji retygabiny wśród pacjentów ją przyjmujących [183], [184], [185]. Ponadto, **retygabinę można bezpiecznie stosować jako lek wspomagający w terapii skojarzonej, ponieważ wykazuje ona niewielki potencjał interakcji z innymi lekami przeciwpadaczkowymi** [183].

Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu:

- retygabiny na stężenie w osoczu następujących leków przeciwpadaczkowych: karbamazepiny, klobazamu, clonazepamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, topiramatu, walproinianu, zonisamidu,
- na farmakokinetykę retygabiny następujących leków przeciwpadaczkowych: lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, topiramatu, walproinianu,
- na klirens retygabiny induktorów: fenytoiny, karbamazepiny i fenobarbitalu.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Natomiast, badania w stanie stacjonarnym przeprowadzone na ograniczonej liczbie pacjentów w mniejszych badaniach II fazy wykazały, że fenytoina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na retygabinę o 35%, a karbamazepina o 33% [183].

Retygabina wykazuje selektywne działanie w stosunku do obecnych w komórkach nerwowych oraz mięśni gładkich kanałów potasowych KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 i KCNQ5, natomiast nie oddziałuje na kanały potasowe KCNQ1 obecne w mięśniu sercowym, gdy jest podawana w zalecanych dawkach. Zatem, możliwe działania niepożądane związane z zastosowaniem retygabiny dotyczą również jej wpływu na drogi i pęcherz moczowy oraz na przewodnictwo w mięśniu sercowym. Wynikają one prawdopodobnie z mechanizmu działania leku na kanały potasowe KCNQ mięśni gładkich pęcherza moczowego, powodując zmniejszenie kurczliwości tych mięśni, a wpływając na kanały potasowe mięśnia sercowego mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT w badaniach serca. Z tego też względu powyższe działania niepożądane były szczególnie monitorowane w badaniach klinicznych. Zaburzenia funkcjonowania układu moczowego zaobserwowano podczas głównych, randomizowanych badań klinicznych 205, 301 i 302 u 17% pacjentów leczonych retygabiną oraz u 12,9% chorych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych było największe dla dawki 1200 mg/dobę, jednak zwykle ich nasilenie oceniane było jako łagodne lub umiarkowane. Natomiast, działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia odnotowano u 4% pacjentów w grupie otrzymującej aktywne placebo oraz u 5% chorych leczonych retygabiną w głównych, randomizowanych badaniach klinicznych 205, 301 i 302. Nie stwierdzono w tym wypadku zależności od zastosowanej dawki leku. Z kolei, wydłużenie odstępu QT odnotowano u 3 na 427 pacjentów (0,7%) otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) oraz u 1 z 813 pacjentów (0,1%) w grupie leczonej retygabiną [15], [183], [196], [330]. **Zatem, ponieważ działania niepożądane związane z mechanizmem działania leku są dobrze poznane, istnieje możliwość ich kontrolowania. Z tego względu stosowanie retygabiny jest bezpieczne, jakkolwiek należy zachować ostrożność podczas jej przyjmowania, zwłaszcza w przypadku pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami w pracy serca oraz układu moczowego.** Ponadto, w ocenie terapeutycznej produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) uwzględniono również plan zarządzania ryzykiem (RMP), umożliwiający monitorowanie i ocenę każdego zidentyfikowanego i potencjalnego ryzyka związanego z zastosowanym leczeniem [186].

Pacjenci leczeni retygabiną w badaniach klinicznych oceniali również jakość swojego życia. Średnia ocena pacjentów po zastosowanej terapii poprawiła się w odniesieniu do: ogólnej oceny jakości życia, lęku przed wystąpieniem napadu oraz samopoczucia, ale obniżyła się odnośnie: uczucia zmęczenia i braku energii, funkcji poznawczych oraz skutków działania leków [196]. Choroby przewlekłe, takie jak padaczka, obniżają sprawność fizyczną i umysłową chorego, pogarszając jego funkcjonowanie w społeczeństwie. W przypadku padaczki nieprzewidywalny charakter napadów stanowi zagrożenie dla życia pacjentów i ich rodzin, zaburzając tym samym wszystkie dziedziny życia, a lęk przed niespodziewanym napadem dodatkowo ogranicza aktywność chorych i często uniemożliwia kontynuowanie pracy zawodowej. Dodatkowo występują niedogodności związane z częstymi wizytami u lekarza, a czasem również konieczność hospitalizacji z powodu urazu wywołanego napadem [333], [334]. **Ze względu na tak istotny wpływ padaczki na jakość życia chorych, nawet ograniczona poprawa, stwierdzona przez pacjentów uczestniczących w badaniach, ma niewątpliwie korzystny efekt na ich funkcjonowanie.**

Dodatkowym poważnym i bardzo rozpowszechnionym problemem towarzyszącym padaczce i pogorszeniu jakości życia są zaburzenia psychiczne występujące w okresie międzynapadowym oraz śródnapadowym. Ze względu na różnorodność objawów trudno je zdiagnozować. Do najczęstszych zaburzeń psychicznych międzynapadowych należą: depresja (około 50% chorych, w tym 20% pacjentów wymagających długotrwałej terapii lekami przeciwdepresyjnymi), zaburzenia lękowe (16% pacjentów), zespół otępienny (20-30% chorych), psychozy międzynapadowe (10-30% pacjentów). Ponadto, ryzyko samobójstwa jest 5-10-krotnie większe u osób z padaczką niż w populacji ogólnej. W przypadku padaczki lekoopornej obserwuje się również zaburzenia uwagi, pamięci i uczenia się, znaczne ograniczenie płynności mowy oraz zaburzenia myślenia [332]. Do zaburzeń psychicznych towarzyszących lub wywoływanych przez padaczkę, mogą się przyłączyć również zaburzenia spowodowane przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych, takie jak halucynacje oraz zaburzenia psychotyczne. Działania te zgłosiło 32/813 (4%) pacjentów w grupie leczonej retygabiną oraz u 3/427 (<1%) chorych otrzymujących aktywne placebo. Całkowita częstotliwość występowania tych objawów była zależna od dawki. Ponadto, analiza działań niepożądanych w zależności od czasu ich wystąpienia pokazuje, że ponad połowa z nich była zgłaszana podczas fazy stopniowego zwiększania dawki – pierwsze 8 tygodni leczenia (19/32). W sumie 15 pacjentów przyjmujących retygabinę (2%) zmuszonych było przerwać leczenie z powodu zaburzeń psychotycznych i/lub halucynacji [15], [196]. Zatem, stosowanie retygabiny wiąże się z zagrożeniem wystąpienia działań niepożądanych o charakterze neuropsychiatrycznym. Jednak, tego rodzaju działania niepożądane występują również w przypadku stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, a biorąc pod uwagę, że pojawiają się one głównie w pierwszych tygodniach leczenia i zależą od dawki, możliwe jest ograniczenie ich występowania, dostosowując odpowiednio wielkość dawki i szybkość jej zwiększania do potrzeb pacjenta. **Ponadto, korzyści wynikające ze stosowania leków przeciwpadaczkowych, w tym**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

retygabiny, związane z poprawą kontroli choroby, będą przewyższać ewentualne niedogodności związane z przyjmowaniem leków.

Podsumowując, terapia lekami przeciwpadaczkowymi wykazuje istotnie statystycznie i klinicznie większą skuteczność w leczeniu padaczki w porównaniu do aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) zmniejszając również istotnie ryzyko wystąpienia nagłego, niewyjaśnionego zgonu u chorych na tą chorobę (SUDEP). Wśród obecnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych retygabinę wyróżnia innowacyjny, specyficzny mechanizm działania (oddziałuje ona na kanały potasowe neuronów, warunkujące ich aktywność) można zatem oczekiwać, że zastosowanie dodatkowego leku wspomagającego lub alternatywnego dla dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych, o odmiennym mechanizmie działania, zwiększy szansę na skuteczne leczenie ciężkiej postaci lekoopornej padaczki.

10. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

7. Chorzy przyjmowali różną liczbę leków w ramach terapii podstawowej (1-3), co mogło wpływać na metabolizm leku podawanego jako terapia wspomagająca, ponieważ wiele leków stosowanych w terapii padaczki wpływa na aktywność enzymów wątrobowych np. powszechnie stosowany kwas walproinowy silnie hamuje enzymy wątrobowe, co może wymagać stosowania niższych dawek analizowanych leków podawanych z tym preparatem, jak i leków terapii podstawowej. Ponadto, stosowanie różnej liczby leków przeciwpadaczkowych może sugerować, że pacjenci leczeni wcześniej większą liczbą leków przeciwpadaczkowych mogą stanowić populację ze schorzeniem trudniejszym w leczeniu; należy jednak podkreślić, iż populacja pacjentów z padaczką lekooporną zawsze jest heterogenna pod względem zarówno ilości wcześniej stosowanych terapii, jak również rodzaju przyjmowanej terapii standardowej.

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

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

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie

1. Wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie badania kliniczne były randomizowane oraz podwójnie zamaskowane, jednak w przypadku części z nich brakuje opisu zastosowanej metody randomizacji: retygabina vs aktywne placebo [1]-[3] (badanie 205), okskarbazepina vs aktywne placebo [22], gabapentyna vs aktywne placebo [37], [44], lewetiracetam vs aktywne placebo [50], [55]-[57], lamotrygina vs aktywne placebo [79], topiramet vs aktywne placebo [113]-[114], [118]-[119], wigabatryna vs aktywne placebo [134], [137] i [139], lakozamid vs aktywne placebo [164] oraz zamaskowania: okskarbazepina vs aktywne placebo [22], tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25], lewetiracetam vs aktywne placebo [50], [55]-[57], wigabatryna vs aktywne placebo [134], [137] i [139], lakozamid vs aktywne placebo [164].

2. Wiek pacjentów uczestniczących w uwzględnionych badaniach był zróżnicowany i czasem odmienny od wieku populacji, dla której lek zarejestrowano (18 lat lub więcej):

- 14-73 lat: gabapentyna vs aktywne placebo [44],
- ≥ 16 lat: retygabina vs aktywne placebo badanie 205 [1]-[3], okskarbazepina vs aktywne placebo [22], gabapentyna vs aktywne placebo [37],
- 16-65 lat: lewetiracetam vs aktywne placebo [53], [55]-[57],
- 16-70 lat: lewetiracetam vs aktywne placebo [50], [58]-[59], lakozamid vs aktywne placebo [162], [163],
- 16-75 lat: tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25].

3. Częstość napadów padaczkowych oceniana w fazie wstępnej badania, a wskazująca na nasilenie choroby, również różniła się w poszczególnych badaniach:

- ≥ 1 napadu na tydzień: gabapentyna vs aktywne placebo [44],
- ≥ 4 napadów w ciągu 4 tygodni: retygabina vs aktywne placebo badanie 205 [1]-[3], 301 [6]-[7] i 302 [4]-[5], okskarbazepina vs aktywne placebo [22], lewetiracetam vs aktywne placebo [53], [55]-[57], lamotrygina vs aktywne placebo [79], lakozamid vs aktywne placebo [162], [163], [164],
- ≥ 6 napadów w ciągu 8 tygodni lub 2 miesięcy: wigabatryna vs aktywne placebo [134], [137] i [139],
- ≥ 8 napadów w ciągu 8 tygodni: lewetiracetam vs aktywne placebo [50],
- ≥ 8 napadów w ciągu 12 tygodni: tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25], gabapentyna vs aktywne placebo [37],
- ≥ 12 napadów w ciągu 12 tygodni: lewetiracetam vs aktywne placebo [58]-[59], topiramát vs aktywne placebo [113]-[114], [118]-[119].

4. Wielkość grup pacjentów w badaniach klinicznych ma wpływ na prawdopodobieństwo wykazania statystycznie istotnych różnic, z tego względu preferowano badania przeprowadzone na dużych grupach chorych, jednak nie zawsze takie badania były dostępne; < 100 pacjentów w grupie uczestniczyło w badaniach:

- retygabina 600 mg/dobę N=99, 900 mg/dobę N=95 vs aktywne placebo N=95 badanie 205 [1]-[3],
- tiagabina N=77 vs aktywne placebo N=77 [24]-[25],
- gabapentyna 1200 mg/dobę N=86, 1800 mg/dobę N=41 vs aktywne placebo N=82 [37], gabapentyna N=61 vs aktywne placebo N=66 [44],
- lewetiracetam vs aktywne placebo 52-58 pacjentów w grupach (układ naprzemienny badania) [53], lewetiracetam 1000 mg/dobę N=98 vs aktywne placebo N=95 [58]-[59],
- lamotrygina 300 mg/dobę N=71, 500 mg/dobę N=72 vs aktywne placebo N=73 [79],

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- topiramát 200 mg/dobę N=45, 400 mg/dobę N=45, 600 mg/dobę N=46 vs aktywne placebo N=45 [113]-[114], topiramát 600 mg/dobę N=48, 800 mg/dobę N=48, 1000 mg/dobę N=47 vs aktywne placebo N=47 [118]-[119],
- wigabatryna 1 g/dobę N=45, 3 g/dobę N=44, 6 g/dobę N=41 vs aktywne placebo N=45 [134], wigabatryna 3 g/dobę N=92 vs aktywne placebo N=90 [137] i [139],
- badanie [164] grupa kontrolna aktywnego placebo N=97.

5. W części badań klinicznych dopuszczano możliwość redukcji dawki podawanego leku, jeśli pacjent ją źle tolerował:

- retygabina vs aktywne placebo: badania 205 [1]-[3] i 301 [6]-[7];
- okskarbazepina vs aktywne placebo [22],
- tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25],
- lewetiracetam vs aktywne placebo: [50],
- lamotrygina vs aktywne placebo [79],
- topiramát vs aktywne placebo: [113]-[114], [118]-[119],
- lakoamid vs aktywne placebo [163], [164].

6. Pacjenci różnili się liczbą stosowanych leków w ramach terapii podstawowej, nawet w tym samym badaniu chorzy byli leczeni odmiennymi schematami, co mogło wpływać zarówno na skuteczność, a przede wszystkim na bezpieczeństwo analizowanych leków wspomagających:

- 0-2 leki: lewetiracetam vs aktywne placebo [55]-[57], [58]-[59],
- 1-2 leki: retygabina vs aktywne placebo badanie 205 [1]-[3], gabapentyna vs aktywne placebo [44], lewetiracetam vs aktywne placebo [50], topiramát vs aktywne placebo [113]-[114], [118]-[119], wigabatryna vs aktywne placebo [137] i [139], lakoamid vs aktywne placebo [164],
- 1-3 leki: retygabina vs aktywne placebo badania 301 [6]-[7], 302 [4]-[5], okskarbazepina vs aktywne placebo [22], tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25], gabapentyna vs aktywne placebo [37], lewetiracetam vs aktywne placebo [53], lamotrygina vs aktywne placebo [79], wigabatryna vs aktywne placebo [134], lakoamid vs aktywne placebo [162], [163].

7. Populacje pacjentów, dla których analizowano wyniki badań, również były różne (ITT, mITT lub PPA) oraz odmiennie definiowane:

- retygabina vs aktywne placebo: badania 205 [1]-[3], 301 [6]-[7] i 302 [4]-[5] populacja ITT zdefiniowana według FDA jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i według EMA - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy

przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden pomiar napadu drgawkowego w fazie podtrzymującej,

- okskarbazepina vs aktywne placebo [22]: populacja ITT zdefiniowana jako pacjenci, którzy weszli do fazy podwójnie zamaskowanej, przyjęli lek, istniały pomiary napadów z fazy wstępnej i odbyli przynajmniej 1 wizytę kontrolną podczas fazy zamaskowanej,
- tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25]: populacja ITT zdefiniowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy rozpoczęli fazę leczenia podwójnie zamaskowaną,
- gabapentyna vs aktywne placebo: w badaniu [44] populacja mITT zdefiniowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, a w badaniu [37] populacja PPA – pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania (skuteczność) i wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (bezpieczeństwo),
- lewetiracetam vs aktywne placebo: w badaniu [55]-[57] populacja ITT – pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, w badaniach [53], [58]-[59] - populacja zdefiniowana jako populacja pacjentów, którzy ukończyli fazę zwiększania dawki i rozpoczęli fazę leczenia podtrzymującą, w badaniu [50] populacja ITT - zrandomizowani pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badania i przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku oraz mieli przynajmniej 1 pomiar skuteczności leczenia (skuteczność), zrandomizowani pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badania i przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku (bezpieczeństwo),
- lamotrygina vs aktywne placebo [79]: populacja PPA zdefiniowana jako populacja pacjentów, którzy ukończyli 11 lub 23 tydzień fazy podwójnie zamaskowanej,
- wigabatryna vs aktywne placebo [134], [137] i [139]: populacja ITT zdefiniowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy weszli do fazy podwójnie zamaskowanej i przyjęli co najmniej jedną dawkę leku,
- lakoamid vs aktywne placebo: populacja ITT zdefiniowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej w fazie podtrzymującej [162], [163], [164]; populacja mITT zdefiniowana jako populacja pacjentów, którzy ukończyli leczenie w fazie podtrzymującej [162], [163]; populacja PPA zdefiniowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej oraz u których nie wystąpiły poważne naruszenia protokołu badania [163], [164] (skuteczność); populacja ITT FDA zdefiniowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (bezpieczeństwo) [162], [163], [164].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

8. Odmienne czas trwania fazy wstępnej badania:

- 8 tygodni: retygabina vs aktywne placebo badania 205 [1]-[3], 301 [6]-[7] i 302 [4]-[5], okskarbazepina vs aktywne placebo [22], lewetiracetam vs aktywne placebo [50], [58]-[59], lakozamid vs aktywne placebo [162], [163], [164],
- 8-12 tygodni: lewetiracetam vs aktywne placebo [53], [55]-[57],
- 12 tygodni: tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25], gabapentyna vs aktywne placebo [37], [44], lamotrygina vs aktywne placebo [79], topiramát vs aktywne placebo [113]-[114], [118]-[119], wigabatryna vs aktywne placebo [134], [137] i [139].

9. Odmienne czas trwania fazy podwójnie zamaskowanej:

- 12 tygodni: gabapentyna vs aktywne placebo [37],
- 14 tygodni: gabapentyna vs aktywne placebo badanie [44],
- 16 tygodni: retygabina vs aktywne placebo badania 205 [1]-[3] i 302 [4]-[5], lewetiracetam vs aktywne placebo [50], [53], [55]-[57], topiramát vs aktywne placebo [113]-[114], wigabatryna vs aktywne placebo [137] i [139], lakozamid vs aktywne placebo [163],
- 18 tygodni: retygabina vs aktywne placebo badanie 301 [6]-[7], lewetiracetam vs aktywne placebo [58]-[59], topiramát vs aktywne placebo [118]-[119], wigabatryna vs aktywne placebo [134], lakozamid vs aktywne placebo [162], [164],
- 22 tygodnie (w tym 4 tygodnie redukcji dawki): tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25],
- 24 tygodnie: lamotrygina vs aktywne placebo [79],
- 28 tygodni (w tym 2 tygodnie redukcji dawki): okskarbazepina vs aktywne placebo [22].

10. Odmienne czas trwania fazy zwiększania dawki leku:

- 3 dni: gabapentyna vs aktywne placebo [37],
- 2 tygodnie: okskarbazepina vs aktywne placebo [22], gabapentyna vs aktywne placebo [44],
- 3-5 tygodni: lamotrygina vs aktywne placebo [79],
- 4 tygodnie: retygabina vs aktywne placebo badanie 302 [4]-[5], lewetiracetam vs aktywne placebo [50], [53], [55]-[57], [58]-[59], topiramát vs aktywne placebo [113]-[114], wigabatryna vs aktywne placebo [137] i [139], lakozamid vs aktywne placebo [163],
- 6 tygodni: retygabina vs aktywne placebo badanie 301 301 [6]-[7], tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25], topiramát vs aktywne placebo [118]-[119], wigabatryna vs aktywne placebo [134], lakozamid vs aktywne placebo [162], [164],
- 8 tygodni: retygabina vs aktywne placebo badanie 205 [1]-[3].

11. Odmienne czas trwania fazy podtrzymującej podawanie leku:

- 8 tygodni: retygabina vs aktywne placebo badanie 205 [1]-[3],
- 12 tygodni bez 3 dni: gabapentyna vs aktywne placebo [37],
- 12 tygodni: retygabina vs aktywne placebo badania 301 [6]-[7] i 302 [4]-[5], tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25], gabapentyna vs aktywne placebo [44], lewetiracetam vs aktywne placebo [50], [53], [55]-[57], topiramát vs aktywne placebo [113]-[114], [118]-[119], wigabatryna vs aktywne placebo [134], [137] i [139], lakozamid vs aktywne placebo [162], [163], [164],
- 14 tygodni: lewetiracetam vs aktywne placebo [58]-[59],
- 19-21 tygodni: lamotrygina vs aktywne placebo [79],
- 24 tygodnie: okskarbazepina vs aktywne placebo [22].

12. Układ również różnił badania:

- równoległy: retygabina vs aktywne placebo badanie 205 [1]-[3], 301 [6]-[7] i 302 [4]-[5]; okskarbazepina vs aktywne placebo [22], tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25], gabapentyna vs aktywne placebo [37], [44], lewetiracetam vs aktywne placebo [50], [55]-[57], [58]-[59], lamotrygina vs aktywne placebo [79], topiramát vs aktywne placebo [113]-[114], [118]-[119], wigabatryna vs aktywne placebo [134], [137] i [139], lakozamid vs aktywne placebo [162], [163], [164],
- naprzemienny: lewetiracetam vs aktywne placebo [53].

13. Badania prowadzono na innych populacjach: lewetiracetam vs aktywne placebo - Chińczycy [50]; nie ma jednak dowodów na to, że populacja Azjatów odpowiada inaczej na leczenie padaczki niż pacjenci rasy białej.

14. Badania różniły się punktacją w skali *Jadađ*, oceniającą wiarygodność badań klinicznych:

- 3 punkty: okskarbazepina vs aktywne placebo [22], lewetiracetam vs aktywne placebo [50], [55]-[57], wigabatryna vs aktywne placebo [134], [137] i [139], lakozamid vs aktywne placebo [164],
- 4 punkty: retygabina vs aktywne placebo: badanie 205 [1]-[3], tiagabina vs aktywne placebo [24]-[25], gabapentyna vs aktywne placebo [37], [44], lewetiracetam vs aktywne placebo [53], [58]-[59], lamotrygina vs aktywne placebo [79], topiramát vs aktywne placebo [113]-[114], [118]-[119],
- 5 punktów: retygabina vs aktywne placebo: badania 301 i 302, lakozamid vs aktywne placebo [162], [163].

15. W badaniu [50] okres obserwacji w fazie wstępnej był retrospektywny.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

16. W odniesieniu do porównywanego punktu końcowego dotyczącego skuteczności klinicznej – odsetka odpowiedzi, ze względu na drobne różnice w definicjach, konieczne było przeliczenie danych z całej fazy podwójnie zamaskowanej w badaniach [113]-[114], [118]-[119], na 28-dniowe okresy jak w badaniu 205 [1]-[3], co wpłynęło w pewnym stopniu na wiarygodność uzyskanych wyników.

17. W analizie profilu bezpieczeństwa działania niepożądane oceniane były przez badaczy według różnych skal np. COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) w badaniu 205 [1]-[3], czy *World Health Organization* w badaniach [113]-[114], [118]-[119], ponadto w badaniach referencyjnych podawano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych według różnych zasad, np. występujące z częstotliwością $\geq 5\%$ w badaniu [162], $\geq 10\%$ w badaniu 205 [1]-[3] oraz badaniach [162], [164] i $\geq 20\%$ w badaniach [113]-[114], [118]-[119], jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych, co niwelowało prawdopodobnie ewentualne nieścisłości dotyczące terminologii.

18. Wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie badania kliniczne porównywały retygabinę oraz poszczególne aktywne komparatory z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), były zatem badaniami typu *superiority*.

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników porównań oceniono jako średnią, ze względu na dużą ilość badań włączonych do analizy, niwelujących nieco powyższe ograniczenia oraz wysoką ocenę tych badań w skali *Jadad*, a także ich metodologii w skali GRADE, ponadto udało się również przeprowadzić analizę w zależności od dawki analizowanych preparatów. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia licznych działań niepożądanych.

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

11. Wnioski końcowe

1. **Przeprowadzono porównanie bezpośrednie retygabiny z aktywnym placebo** (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). **Nie porównano bezpośrednio retygabiny z wybranymi, aktywnymi komparatorami**, ponieważ jest to lek nowy, który dotychczas testowano w badaniach klinicznych jedynie z aktywnym placebo, ponadto brak jest jak dotąd standardowego schematu leczenia w terapii skojarzonej padaczki częściowej z wtórnym uogólnieniem lub nie. **Porównanie pośrednie retygabiny było możliwe jedynie z lewetiracetamem, lakozamidem i topiramatem**, natomiast niemożliwe w odniesieniu do okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, wigabatryny i lamotryginy, ponieważ nie odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego badań wystarczająco homogenicznych.

2. **Retygabina stosowana w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w zakresie kontroli napadów padaczkowych (skuteczność ta zależy od ocenianego punktu końcowego: średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych dla dobowych dawek 900 mg i 1200 mg; odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50% lub 75% dla dobowych dawek od 600 mg do 1200 mg; odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów padaczkowych dla najwyższej dobowej dawki 1200 mg; retygabina zmniejszała również istotnie statystycznie ryzyko braku zmian lub wzrostu częstości napadów padaczkowych dla dobowych dawek 900 mg i 1200 mg; nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między skutecznością retygabiny i aktywnego placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła 25-50% oraz odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych dla dobowych dawek od 600 mg do 1200 mg; a w przypadku odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła 0-25% retygabina okazała się istotnie mniej skuteczna od aktywnego placebo dla dobowych dawek od 600 mg do 1200 mg). Podanie **retygabiny powoduje istotnie statystycznie większe niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **i zależne od dawki ryzyko wystąpienia działań niepożądanych** oraz rezygnacji z leczenia z ich powodu. Działania niepożądane mają jednak najczęściej nasilenie łagodne i umiarkowane oraz ustępują w trakcie przyjmowania leku.

3. **Wybrane, aktywne komparatory również były istotnie skuteczniejsze niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie): okskarbazepina (w dobowych dawkach 600 mg,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

1200 mg i 2400 mg), tiagabina (w dobowej dawce 30 mg), gabapentyna (w dobowych dawkach 1200 mg i 1800 mg), lamotrygina (w dobowych dawkach 300 mg i 500 mg), wigabatryna (w dobowych dawkach 1 g i 3 g), lewetiracetam (w dobowych dawkach 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg), topiramát (w dobowych dawkach 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 100 mg), lakozamid (w dobowych dawkach 200 mg, 400 mg, 600 mg). **Komparatory również istotnie częściej niż aktywne placebo** (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) **wywoływały działania niepożądane**.

4. Retygabina w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg, jest równie skuteczna co lewetiracetam w dobowych dawkach 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg, w zakresie kontroli napadów padaczkowych (dla wszystkich analizowanych punktów końcowych). **Stosowanie retygabiny w największych zarejestrowanych dawkach może powodować częstsze niż przyjmowanie lewetiracetamu wystąpienie działań niepożądanych**. Różnice te są jednak nieznaczące i nie dotyczą porównania odpowiadających sobie dawek leków.

5. Retygabina w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg, jest równie skuteczna co topiramát w dobowych dawkach 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1000 mg. Zaobserwowane różnice odnoszące się do odsetka pacjentów z co najmniej 75% redukcją częstości napadów padaczkowych nie dotyczą porównania odpowiadających sobie dawek leków. **Stosowanie retygabiny w największych zarejestrowanych dawkach może powodować częstsze niż podawanie topiramátu wystąpienie działań niepożądanych**. Różnice te są jednak nieznaczące i nie dotyczą porównania odpowiadających sobie dawek leków.

6. Retygabina w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg, jest równie skuteczna co lakozamid w dobowych dawkach 200 mg i 400 mg w zakresie kontroli napadów padaczkowych dla wszystkich pozostałych punktów końcowych. **Stosowanie retygabiny w największych zarejestrowanych dawkach może powodować częstsze niż podawanie lakozamidu wystąpienie działań niepożądanych (m.in. drżenie, zmęczenie)**. Różnice te są jednak nieznaczące i nie dotyczą porównania odpowiadających sobie dawek leków. Warto podkreślić, że porównanie pośrednie retygabiny z lakozamidem poprzez wspólny komparator (aktywne placebo) przeprowadzono tylko w zakresie następujących dawek: retygabina 600 mg, 900 mg oraz 1200 mg; lakozamid 200 mg i 400 mg, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakozamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono dawki lakozamidu 600 mg/dobę analizowanej w badaniach [162], [164].

7. Na podstawie **badania o niższej wiarygodności** (bez grupy kontrolnej) stwierdzono, że retygabina jest skuteczna w czasie długotrwałego stosowania (32 miesiące) jako terapia wspomagająca u pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia) oraz ma akceptowalny profil bezpieczeństwa.

8. Wnioski z niniejszej analizy są zgodne z wnioskami innych autorów, porównujących efektywność kliniczną leków przeciwpadaczkowych w ramach **opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz)** oraz bezpieczeństwo w oparciu o publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

9. **Podsumowując**, terapia za pomocą retygabiny wykazuje istotnie statystycznie i klinicznie większą skuteczność w leczeniu padaczki lekoopornej (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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji wykazują porównywalną efektywność kliniczną. Ze względu na odmienny mechanizm działania retygabiny, w porównaniu do obecnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, można oczekiwać, że zwiększy ona szansę na skuteczne leczenie ciężkiej postaci lekoopornej padaczki.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

12. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne potencjalnie przydatne do analizy klinicznej retygabiny względem wybranych komparatorów

Retygabina vs aktywne placebo

- [1] Alves WM, Li Y, Nohria V. EFFICACY OF RETIGABINE ON COMPLEX PARTIAL SEIZURES IN REFRACTORY EPILEPSY PATIENTS, *Epilepsia*, Vol. 47, S4, 2006. Abstract A.06.
- [2] Mansbach H, Li Y. DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF RETIGABINE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PARTIAL-ONSET SEIZURES: GENDER SUBSET ANALYSIS. *Epilepsia*, Vol. 48, S6, 2007. Abstract 3 245.
- [3] Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R et al., 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset. *Neurology*. 2007 Apr 10;68(15):1197-204.
- [4] Brodie MJ, Mansbach H. RETIGABINE 600 OR 900 MG/DAY AS ADJUNCTIVE THERAPY IN ADULTS WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES. *Epilepsia*, 49(suppl. 7):1-498, 2008. Abstract 1250.
- [5] Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al. RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1817-24.
- [6] French JA, Mansbach H. 1200 MG/DAY RETIGABINE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN ADULTS WITH REFRACTORY PARTIAL-ONSET SEIZURES. *Epilepsia*, 49(suppl. 7):1-498, 2008. Abstract 1 256.
- [7] French JA, Mansbach H. RETIGABINE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN ADULTS WITH REFRACTORY PARTIAL-ONSET SEIZURES. *Epilepsia*, 50(Suppl. 4): 2-262, 2009.
- [8] French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian et al. On behalf of the RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 2011 Mar 30.
- [9] Gil-Nagel A, Burdette D, Elger C et al. on behalf of the RESTORE 1 and RESTORE 2 Study Investigators EFFECTS OF RETIGABINE ON RATES OF SEIZURE FREE DAYS AND PROPORTION OF SEIZURE-FREE PATIENTS IN ADULTS WITH REFRACTORY PARTIAL- ONSET SEIZURES. *Epilepsia*, 51(Suppl. 4):1-189, 2010.
- [10] Burdette D., Elger C, Mansbach CH, et al. SEIZURE FREE RATES IN ADULTS WITH REFRACTORY PARTIAL ONSET SEIZURES TAKING RETIGABINE. *Epilepsia*, 50(Suppl. 11):1-502, 2009.
- [11] Abou-Khalil B, Hirsch E, Leroy R et al. Efficacy of retigabine as adjunctive therapy in two randomized trials in adults with drug-resistant partial-onset seizures: completers population analysis. 2010 [abstract no: 1.290].
- [12] Gil-Nagel A, Burdette D, Hammond J et al. Seizure-free patients and seizure-free days with retigabine 600-1200 mg/day compared with placebo in adults with drug-resistant epilepsy 2010 [abstract no: 1.291].
- [13] Burdette D., Leroy R, Biton V., et al. Efficacy of Retigabine as Adjunctive Therapy in Two Randomized Trials in Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures: Per-Protocol Population Analysis 2010 (Abst. 1.254).
- [14] Yacubian EM, Abou-Khalil BW, Elger C, et al. RETIGABINE PROVIDES EFFECTIVE ADJUNCTIVE THERAPY IN ADULTS WITH REFRACTORY EPILEPSY WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES, IRRESPECTIVE OF AGE, GENDER AND RACE *Epilepsia*, 51(Suppl. 4):1-189, 2010.
- [15] Valeant Pharmaceuticals North America. Advisory Committee Briefing Document. Ezogabine for Partial Seizures in Epilepsy (NDA - 022345). Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. 11.08.2010.
- [16] Hall TS. Valeant Pharmaceuticals North America. Potiga™ (ezogabine) Tablets as Adjunctive Therapy for the Treatment of Partial Onset Seizures. 11.08.2010.
- [17] 3065A1-205. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter, dose-ranging, efficacy and safety study of retigabine (D-23129; GKE-841) administered as add-on therapy in patients with partial epilepsy. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>, marzec 2012.

12. Bibliografia.

- [18] VRX-RET-E22-301. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group phase 3 study to determine the efficacy and safety of retigabine (1200 mg/day) used as adjunctive therapy in refractory epilepsy patients with partial-onset seizures. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>, marzec 2012.
- [19] VRX-RET-E22-302. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group phase 3 study to determine the efficacy and safety of two doses of retigabine (900 mg/day and 600 mg/day) used as adjunctive therapy in refractory epilepsy patients with partial-onset seizures. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>, marzec 2012.
- [20] Retigabine (adjunctive therapy) efficacy and safety study for partial onset refractory seizures in epilepsy (RESTORE1). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00232596?term=retigabine+OR+ezogabine+OR+trobalt&rank=8>, marzec 2012.
- [21] Retigabine efficacy and safety trial for partial onset refractory seizures in epilepsy (RESTORE2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00235755?term=retigabine+OR+ezogabine+OR+trobalt&rank=3>, marzec 2012.

Okskarbazepina vs aktywne placebo

- [22] Barcs G, Walker EB, Elger CE, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000 Dec;41(12):1597-607.

Tiagabina vs aktywne placebo

- [23] Crawford P, Meinardi H, Brown S, et al. Tiagabine: efficacy and safety in adjunctive treatment of partial seizures. *Epilepsia*. 2001 Apr;42(4):531-8.
- [24] Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern European Tiagabine Study Group. *Epilepsy Res*. 1998 Mar;30(1):31-40.
- [25] Brodie M, Lassen LC. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of safety and efficacy of tiagabine administered three times daily as adjunctive treatment for partial seizures. *Epilepsia*. 1994, 35 (Suppl 7): 61
- [26] Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, et al. Tiagabine for complex partial seizures: a randomized, add-on, dose-response trial. *Arch Neurol*. 1998 Jan;55(1):56-62.
- [27] Rowan AJ, Uthman B, Ahmann P et al. Safety and efficacy of three dose levels of tiagabine HCl versus placebo as adjunctive treatment for complex partial seizures. *Epilepsia* 1994, 35(Suppl 8)s54.
- [28] Rowan AJ, Ahmann P, Wannamaker B et al. Safety and efficacy of three dose levels of tiagabine HCl versus placebo as adjunctive treatment for complex partial seizures. *Epilepsia*. 1993, 34 (Suppl 2):157.
- [29] Ramsay RE, Slater JD, Brown MC. Double-blind three-dose parallel placebo-controlled efficacy of tiagabine in partial-seizures. *Epilepsia*. 1993. 34 (Suppl 6)s 103-4.
- [30] Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures. A dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. *Arch Neurol*. 1997 May;54(5):595-601.
- [31] Sachdeo RC, Leroy R, Green P et al. Safety and efficacy of b.i.d. and q.i.d. dosing with tiagabine HCl versus placebo as adjunctive treatment for partial seizures. *Epilepsia*. 1993, 34 (Suppl 6): 36,
- [32] Kälviäinen R, Aikiä M, Mervaala E, et al. Sr. Long-term cognitive and EEG effects of tiagabine in drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996 Nov;25(3):291-7.
- [33] Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Shu V. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology*. 1997 Apr;48(4):1025-31.
- [34] Richens A, Chadwick DW, Duncan JS, et al. Adjunctive treatment of partial seizures with tiagabine: a placebo-controlled trial. *Epilepsy Res*. 1995 May;21(1):37-42.
- [35] Chadwick DW, Richens A, Duncan JS, et al. Tiaabine HCL: Safety and efficacy as addjunctive treatment for complex partial seizures. 1991 *Epilepsia* 32(Suppl 3):20,
- [36] Sveinbjornsdottir S, Sander JW, Patsalos PN, et al. Neuropsychological effects of tiagabine, a potential new antiepileptic drug. *Seizure*. 1994 Mar;3(1):29-35.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Gabapentyna vs aktywne placebo

- [37] Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, et al. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Aug;60(4):507-15.
- [38] Leach JP, Girvan J, Paul A, et al. Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):372-6.
- [39] Leach JP, Girvan J, Paul A, et al. Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996 37(s5)161.
- [40] Chadwick D, Leiderman DB, Sauermann W, et al. Gabapentin in generalized seizures. *Epilepsy Res*. 1996 Nov;25(3):191-7.
- [41] Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia*. 1994 Jul-Aug;35(4):795-801.
- [42] [No authors listed] Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The US Gabapentin Study Group No. 5. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2292-8.
- [43] Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia*. 1991 Jul-Aug;32(4):539-42.
- [44] [No authors listed] Gabapentin in partial epilepsy. UK Gabapentin Study Group. *Lancet*. 1990 May 12;335(8698):1114-7.
- [45] Ben-Menachem E, Söderfelt B, Hamberger A, et al. Seizure frequency and CSF parameters in a double-blind placebo controlled trial of gabapentin in patients with intractable complex partial seizures. *Epilepsy Res*. 1995 Jul;21(3):231-6.

Lewetiracetam vs aktywne placebo

- [46] Cramer JA, Arrigo C, Van Hammée G, et al. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia*. 2000 Jul;41(7):868-74.
- [47] Tsai JJ, Yen DJ, Hsih MS et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2 000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2006 Jan;47(1):72-81.
- [48] Xiao Z, Li JM, Wang XF et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/Day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol*. 2009;61(4):233-9.
- [49] Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3 000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Study Group. *Epilepsia*. 2000 Oct;41(10):1276-83.
- [50] Wu XY, Hong Z, Wu X et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):398-405.
- [51] Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of , 2 000 mg daily and 4 000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure*. 2000 Mar;9(2):80-7.
- [52] Betts T, Laskar P, Crawford PM et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam (ucb L059) as add-on therapy in patients with refractory partial and generalized seizures. *Epilepsia* 1998 39 Suppl 6 (68).
- [53] Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B et al. Dose-response effect of levetiracetam 1 000 and 2 000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Research*, 2002; 48:77-89.
- [54] Zhou B, Zhang Q, Tian L et al. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav*. 2008 Feb;12(2):305-10.
- [55] Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Study Group. *Epilepsia*. 2000 Sep;41(9):1179-86.

- [56] Shorvon S, Janz D, Loiseau P et al. Efficacy and tolerability of ucb L059 add-on treatment in refractory patients with partial onset epileptic seizures. *Epilepsia* 1996 37 Suppl 5 (170).
- [57] Shorvon S, Otoul Ch, and Selak I. Efficacy and tolerability of levetiracetam (LEV) as add-on treatment in refractory epileptic patients with partial onset seizures: analysis of the crossover part of the European trial. *Epilepsia* 1999 40 Suppl 2 (248-9).
- [58] Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):236-42.
- [59] Cramer JA, Arrigo C, Gauer L et al. Short-term treatment with levetiracetam enhances health-related quality of life in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1999 40 Suppl 2 (98).
- [60] Stefan H, Wang-Tilz Y, Pauli E et al. Onset of action of levetiracetam: a RCT trial using therapeutic intensive seizure analysis (TISA). *Epilepsia*. 2006 Mar;47(3):516-22.
- [61] 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 46 (Suppl 8):192.
- [62] 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 46 (Suppl 6):143.
- [63] Zheng XZ, Wu SJ, Xia M et al. Study on the therapeutic effect of levetiracetam as an additive therapy for refractory partial epilepsy and the relativity between levetiracetam and multidrug resistance gene: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*. 2009; Vol 9 Issue 2: (173-7).
- [64] Peltola J, Coetzee C, Jiménez F et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):406-14.
- [65] Peltola J, Coetzee C, Jimenez F et al. Efficacy and tolerability of extended-release levetiracetam 1 000 mg, once daily in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009; 50: 406-414.

Lamotrygina vs aktywne placebo

- [66] Biton V., Di Memmo J., Shukla R. et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav*. 2010; 19: 352-358.
- [67] Baulac M., Leon T., O'Brien T.J. et al. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res*. 2010; 91: 10-19.
- [68] Baulac M., Leon T., Whalen E. et al. A head-to-head comparison of pregabalin and lamotrigine, including a third placebo arm, as adjunctive therapy in patients with refractory partial onset seizures. *Epilepsia*. 2009; 50: 262.
- [69] Naritoku D.K., Warnock C.R., Messenheimer J.A. et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology*. 2007; 69: 1610-1618.
- [70] Naritoku D.K., Vanlandingham K., Warnock C.R. et al. Analysis time to response of lamotrigine extended-release (LTG-XR) adjunctive therapy in subjects with intractable partial seizures. *Epilepsia*. 2007; 48: 337.
- [71] Montournis G., Alok A., Vuong A. et al. Analysis of the efficacy of lamotrigine extended-release adjunctive therapy in subjects with intractable partial seizures by number of concomitant AEDs. *Epilepsia*. 2007; 48: 369.
- [72] Hammer A.E., Vuong A., Kustra R. et al. Pragmatic intent-to-treat analysis for lamotrigine extended release adjunctive therapy in patients with intractable partial seizures. *Epilepsia*. 2008; 49: 100.
- [73] Beran R.G., Berkovic S.F., Dunagan F.M. et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39: 1329-1333.
- [74] Beran R.G., Berkovic S.F., Dunagan F.M. et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *J. Clin. Neurosci*. 1997; 4: 384.
- [75] Boas J., Dam M., Friis M.L. et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. *Acta Neurol. Scand*. 1996; 94: 247-252.
- [76] Boas J., Cooke E.A., Yuen A.W. Controlled of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. *Epilepsia*. 1995; 36: S113.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- [77] Cordova S., Mendoza U. High- or low-dose lamotrigine as add-on treatment of medically resistant epilepsy to inducer or valproate medication. *Epilepsia*. 1995; 36: 113.
- [78] Matsuo F., Gay P., Madsen J. et al. Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia*. 1996; 37: 857-862.
- [79] Matsuo F., Bergen D., Faught E. et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology*. 1993; 43: 2284-2291.
- [80] Stolarek I., Blacklaw J., Forrest G. et al. Vigabatrin and lamotrigine in refractory epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994; 57: 921-924.
- [81] Messenheimer J., Ramsay R.E., Willmore L.J. et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia*. 1994; 35: 113-121.
- [82] Messenheimer J., Lamictal Study Group. Effectiveness of lamotrigine (Lamictal) in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 1991; 32: 57.
- [83] Schapel G.J., Beran R.G., Vajda F.J. et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1993; 56: 448-453.
- [84] Schapel G.J., Beran R.G., Vajda F.J. et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *Austr. New Zealand J. Med*. 1991; 21: 620.
- [85] Smith D., Baker G., Davies G. et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993a; 34: 312-322.
- [86] Smith D., Chadwick D., Baker G. et al. Seizure severity and the quality of life. *Epilepsia*. 1993b; 34: S31-S35.
- [87] Smith D., Baker G.A., Dewey M. et al. Seizure severity scale as an outcome measure in a double-blind cross-over of lamotrigine as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1991a; 32: 92.
- [88] Smith D., Baker G.A., Davies G. et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of lamotrigine as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1991b; 32: 59.
- [89] Smith D., Baker G.A., Dewey M. et al. Lamotrigine-induced well-being in epilepsy: antiepileptic or psychotropic effect. *Epilepsia*. 1991c; 32: 59.
- [90] Chadwick D.W., Smith D., Baker G.A. A placebo-controlled, double-blind, crossover trial of lamotrigine as add-on therapy on seizure frequency and severity in patients with treatment-resistant partial epilepsy. *Epilepsia*. 1991; 32: 14.
- [91] Jawad S., Richens A., Goodwin G. et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 1989; 30: 356-363.
- [92] Schachter S.C., Leppik I.E., Matsuo F. et al. Lamotrigine: a six-month, placebo-controlled, safety and tolerance study. *J. Epilepsy*. 1995; 8: 201-209.
- [93] Schachter S., Leppik., Matsuo F. et al. A multicenter, placebo-controlled evaluation of the safety of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in outpatients with partial seizures. *Epilepsia*. 1992; 33: 119.
- [94] Schmidt D., Ried S., Rapp P. Add-on treatment with lamotrigine for intractable partial epilepsy: a placebo-controlled cross-over trial. *Epilepsia*. 1993; 34: 66.
- [95] Dren A.T., Moore E.L., US Lamictal Protocol 05 Clinical Trial Group. Placebo-controlled, dose-response evaluation of the efficacy and safety of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in epileptic outpatients with partial seizures. *Epilepsia*. 1991; 32: 20.
- [96] Carignani M., Matassa J., Rosso D. Controlled trial of lamotrigine for the treatment of refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2006; 47: 124.
- [97] Carignani M., Matassa J. Controlled trial of lamotrigine for the treatment of refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45: 136-137.
- [98] Binnie C.D., Debets R.M., Engelsman M. et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989; 4: 222-229.

12. Bibliografia.

- [99] Binnie C.D., Beintema D.J., Debets R.M. et al. Seven day administration of lamotrigine in epilepsy: placebo-controlled add-on trial. *Epilepsy Res.* 1987; 1: 202-208.
- [100] Loiseau P., Yuen A.W., Duché B. et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res.* 1990; 7: 136-145.
- [101] Sander J.W., Patsalos P.N., Oxley J.R. et al. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1990; 6: 221-226.
- [102] Ramsay R.E., Pellock J.M., Garnett W.R. et al. Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (Lamictal) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1991; 10: 191-200.
- [103] De Romanis F., Sopranzi N. Lamotrigine: first experience in Italy. *La Clin. Therap.* 1995; 146: 203-209.
- [104] Ettinger A.B., Kustra R.P., Hammer A.E. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 148-154.
- [105] Risner M.E., Lamictal Study Group. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, add-on, cross-over study of lamotrigine (Lamictal) in epileptic outpatients with partial seizures. *Epilepsia.* 1990; 31: 619-620.

Topiramát vs aktywne placebo

- [106] Guberman A., Neto W., Gassmann-Mayer C. et al. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106: 183-189.
- [107] Majkowski J., Neto W., Wapenaar R. et al. Time course of adverse events in patients with localization-related epilepsy receiving topiramate added to carbamazepine. *Epilepsia.* 2005; 46: 648-653.
- [108] Yen D.J., Yu H.Y., Guo Y.C. et al. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 2000; 41: 1162-1166.
- [109] Hsiang-Yu Y., Yen D.J., Chun-Hing Y. et al. 1999 Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 1999; 40: 97.
- [110] Lee B.I., Kim W.J., Kim D.K. et al. (Korean Topiramate Study Group). Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. *Epilepsia.* 1999; 40: 1767-1774.
- [111] Lee B.I., Kim W.J., Kim D.K. et al. (Korean Topiramate Study Group). Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of topiramate add-on therapy in medically intractable partial epilepsies. *J. Korean Neurol. Associat.* 1998; 16: 809-819.
- [112] Biton V., Montouris G.D., Ritter F. et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology.* 1999; 52: 1330-1337.
- [113] Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology.* 1996; 46: 1684-1690.
- [114] Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. et al. Topiramate dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 1995; 36: 33.
- [115] Sharief M., Viteri C., Ben-Menachem E. et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996; 25: 217-224.
- [116] Sharief M., Sander J.W., Patsalos P.N. Adjuvant topiramate treatment in intractable partial epilepsy. *Epilepsia.* 1993; 34: 41.
- [117] Walker M.C., Sharief M.K., Sander J.W. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate in refractory partial epilepsy with open-label continuation. *Epilepsia.* 1996; 37: 80.
- [118] Privitera M., Fincham R., Penry J. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology.* 1996; 46: 1678-1683.
- [119] Privitera M., Fincham R., Penry J.K. et al. Dose-ranging trial with higher doses of topiramate in patients with resistant partial seizures. *Epilepsia.* 1995; 36: 33.
- [120] Ben-Menachem E., Henriksen O., Dam M. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia.* 1996; 37: 539-543.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- [121] Ben-Menachem E., Henriksen O., Schmidt D. Double-blind, placebo-controlled trial of 800 mg/day topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36: 150.
- [122] Ben-Menachem E., Dam M., Mikkelsen M. et al. Topiramate add-on treatment in patients with intractable partial epilepsy: a multicenter study. *Epilepsia*. 1993; 34: 109.
- [123] Ben-Menachem E. Double-blind controlled trial of topiramate as add-on therapy for the treatment of complex partial seizures. *Epilepsia*. 1992; 33: 105.
- [124] Tassinari C.A., Michelucci R., Chauvel P. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37: 763-768.
- [125] Tassinari C.A., Chauvel P., Chodkiewicz J. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of 600mg/day topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36: 150.
- [126] Rosenfeld W., Abou-Khalil B., Morrell M. et al. Placebo-controlled trial of topiramate as adjunctive therapy to carbamazepine or phenytoin for partial-onset epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37: 5.
- [127] Ostergaard L., Dam M., Mikkelsen M. Topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1992; 33: 105.
- [128] Coles H., Baker G., O'Donoghue M. Seizure severity in patients with partial onset (POS) or primary generalized tonic clonic (PGTC) seizures following treatment with topiramate. A comparison of two different methodologies in a randomised controlled trial. *Epilepsia*. 1999; 40: 285.
- [129] Aranguiz C., McJilton J., Vega M. et al. Safety and effectiveness of three oral doses of topiramate in the treatment of patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1991. 32: 11.
- [130] Martinez-Lage J., Ben-Menachem E., Shorvon S.D. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of 400mg/day topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36: 149-150.
- [131] Zhang L, Huang J, Zhuang JH et al. Topiramate as an adjunctive treatment for refractory partial epilepsy in the elderly. *The Journal of International Medical Research*. 2011 39: 408-415.

Wigabatryna vs aktywne placebo

- [132] Bruni J., Guberman A., Vachon L. et al. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. *The Canadian Vigabatrin Study Group. Seizure*. 2000; 9: 224-232.
- [133] Guberman A, Bruni J, Desforges M. Vigabatryn in Uncontrolled Complex partial seizures in adult patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1994; 23 (Suppl 2): S17-S18.
- [134] Dean C., Mosier M., Penry K. Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia*. 1999; 40: 74-82.
- [135] Beran R.G., Berkovic S.F., Buchanan N. et al. A double-blind, placebo-controlled crossover study of vigabatrin 2 g/day and 3 g/day in uncontrolled partial seizures. *Seizure*. 1996; 5: 259-265.
- [136] Provincially L., Bartolini M., Mari F. et al. Influence of vigabatrin on cognitive performances and behaviour in patients with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol. Scand*. 1996; 94: 12-18.
- [137] French J.A., Mosier M., Walker S. et al. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort. Neurology*. 1996; 46: 54-61.
- [138] Dodrill C.B., Arnett J.L., Sommerville K.W. et al. Effects of differing dosages of vigabatrin (Sabril) on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36: 164-173.
- [139] Dodrill C.B., Arnett J.L., Sommerville K.W. et al. Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology*. 1993; 43: 2501-2507.
- [140] Grunewald R.A., Thompson P.J., Corcoran R. et al. Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994; 57: 1057-1063.

12. Bibliografia.

- [141] Gillham R.A., Blacklaw J., McKee P.J. et al. Effect of vigabatrin on sedation and cognitive function in patients with refractory epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1993; 56: 1271-1275.
- [142] McKee P.J., Blacklaw J., Friel E. et al. Adjuvant vigabatrin in refractory epilepsy: a ceiling to effective dosage in individual patients? *Epilepsia.* 1993; 34: 937-943.
- [143] McKee P.J., Gillham R.A., Blacklaw J. et al. Adjuvant vigabatrin in refractory epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Epilepsia.* 1991; 32: 12.
- [144] Loeb C., Iudice A., Perucca E. et al. (Italian Study Group). Single-blind, placebo-controlled multicenter trial of vigabatrin in the treatment of epilepsy. The Italian Study Group on Vigabatrin. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1992; 13: 741-747.
- [145] Reynolds E.H., Ring H.A., Farr I.N. et al. Open, double-blind and long-term study of vigabatrin in chronic epilepsy. *Epilepsia.* 1991; 32: 530-538.
- [146] Ring H.A., Heller A.J., Farr I.N. et al. Vigabatrin: rational treatment for chronic epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1990; 53: 1051-1055.
- [147] Tartara A., Manni R., Galimberti C.A. et al. Long-term evaluation of vigabatrin in epilepsy. *Epilepsia.* 1991; 32: 11.
- [148] Tartara A., Manni R., Galimberti C.A. et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy: a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia.* 1986; 27: 717-723.
- [149] Cocito L., Italian Collaborative Study Group. Multicenter, single-blind, placebo-controlled study of vigabatrin (GVG) in refractory epilepsy. *Epilepsia.* 1991; 32: 101.
- [150] Cocito L., Maffini M., Perfumo P. et al. Vigabatrin in complex partial seizures: a long-term study. *Epilepsy Res.* 1989; 3: 160-166.
- [151] Browne T.R., Mattson R.H., Penry J.K. et al. A multicentre study of vigabatrin for drug-resistant epilepsy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 27: 95S-100S.
- [152] Tassinari C.A., Michelucci R., Ambrosetto G. et al. Double-blind study of vigabatrin in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Arch Neurol.* 1987; 44: 907-910.
- [153] Rimmer E.M., Richens A. Double-blind study of gamma-vinyl GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet.* 1984; 1: 189-190.
- [154] Gram L., Klosterskov P., Dam M. Gamma-Vinyl GABA: a double-blind placebo-controlled trial in partial epilepsy. *Ann. Neurol.* 1985; 17: 262-266.
- [155] Loiseau P., Hardenberg J.P., Pestre M. et al. Double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 1986; 27: 115-120.
- [156] Gram L., Lyon B.B., Dam M. Gamma-vinyl-GABA: a single-blind trial in patients with epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 1983; 68: 34-39.
- [157] Ried S., Schmidt D., Stodieck S.R. et al. Single-blind, placebo-controlled study of vigabatrin (gamma-vinyl-GABA) in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 1991; 32: 101-102.
- [158] Ainley P., Beran R., Berkovic S. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study of two doses of gamma-vinyl GABA (vigabatrin, Sabril) in patients with drug-resistant partial seizures. *Epilepsia.* 1993; 34: 108.
- [159] Ainley P., Anderson D., Banks G. et al. Cognitive performance in patients with uncontrolled seizures during a double-blind, placebo-controlled, crossover study of two doses of gamma-vinyl GABA (vigabatrin, Sabril) in patients suffering from drug-resistant partial seizures. *Epilepsia.* 1993; 34: 118.
- [160] Schechter P.J., Hanke N.F., Grove J. et al. Biochemical and clinical effects of gamma-vinyl GABA in patients with epilepsy. *Neurology.* 1984; 34: 182-186.
- [161] Remy C., Favel P., Tell Geal. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of vigabatrin in drug-resistant epilepsy of the adult. *Boll. Lega. Ital. Epilepsia.* 1986; 54: 241-243.

Lakozamid vs aktywne placebo

- [162] Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia.* 2010 Jun;51(6):958-67.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- [163] Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):443-53.
- [164] Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1308-17.

B. Badania nieopublikowane (dotyczące retygabiny)

- [165] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00310388?term=retigabine+or+ezogabine&rank=2>, marzec 2012.
- [166] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00310375?term=retigabine+or+ezogabine&rank=4>, marzec 2012.
- [167] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336621?term=retigabine+or+ezogabine&rank=5>, marzec 2012.
- [168] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01227902?term=retigabine+or+ezogabine&rank=7>, marzec 2012.
- [169] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00612105?term=retigabine+or+ezogabine&rank=8>, marzec 2012.
- [170] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01332513?term=retigabine+or+ezogabine&rank=1>, marzec 2012.
- [171] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01457989?term=retigabine+OR+ezogabine+OR+trobalt&rank=7>, marzec 2012.
- [172] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01462656?term=retigabine+OR+ezogabine+OR+trobalt&rank=11>, marzec 2012.
- [173] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01462669?term=retigabine+OR+ezogabine+OR+trobalt&rank=1>, marzec 2012.
- [174] http://gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_detail.jsp?protocolId=113413&studyId=E2C3842F-579F-41C5-BF3D-9D1CE2B9ED4F&compound=retigabine, marzec 2012.
- [175] http://gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_detail.jsp?protocolId=113905&studyId=B84DA2AA-1DF5-45B5-B9EB-97717E15F0ED&compound=retigabine, marzec 2012.
- [176] http://gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_detail.jsp?protocolId=115476&studyId=E2C692A2-D8AE-4BCE-985A-59F956D37545&compound=retigabine, marzec 2012.

C. Badania o niższej wiarygodności

- [177] Alves WM, Li Y, Nohria V, on behalf of the 212 Study Investigators LACK OF LONG-TERM WEIGHT GAIN WITH RETIGABINE IN PATIENTS WITH PARTIAL-ONSET EPILEPSY *Epilepsia*, Vol. 47, S4, 2006.
- [178] Lerche H, Leroy R, Hall S, et al., on behalf of the RESTORE 2 Study Investigators LONG-TERM MAINTENANCE OF EFFICACY WITH RETIGABINE 600–1200 MG/DAY IN ADULT PATIENTS WITH REFRACTORY EPILEPSY: EXTENSION STUDY of RESTORE 2. *Epilepsia*, 51(Suppl. 4):1–189, 2010.
- [179] H. Lerche, H. Mansbach, P. Shin et al. LONG-TERM MAINTENANCE OF EFFICACY WITH RETIGABINE IN ADULT EPILEPSY PATIENTS: EXTENSION STUDY OF RESTORE 2 *Epilepsia*, 50(Suppl. 11):1–502, 2009, 1238.
- [180] Abou-Khalil B., Porter RJ, Nohria V Safety and tolerability of different titration rates of the novel AED retigabine. 2004. *Epilepsia*, Vol. 45, Suppl. 7, 1 306.
- [181] Porter RJ, Nohria V, Pechstein B. Efficacy, safety, and tolerability of retigabine as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures in an open-label study. 2004. *Epilepsia*, Vol. 45, Suppl. 7. 311:312.
- [182] French J.A., Brodie M.A., Dollar L. et al. Long-term follow-up of partial seizure patients treated with vigabatrin. *Epilepsia*. 1995; 36: 32.

D. Publikacje wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa

- [183] Charakterystyka Produktu Leczniczego Trobalt®.
- [184] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Trobalt®.
- [185] Komunikat firmy GlaxoSmithKline uzgodniony z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Warszawa, październik 2011.
- [186] Trobalt. Ocena terapeutyczna. Część 1 i część 2.

E. Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA

- [187] Beyenburg S., Stavem K., Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7-26.
- [188] Rheims S., Perucca E., Cucherat M. et al. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011; 52: 219-233.
- [189] Maguire M., Marson A.G., Ramaratnam S. *Epilepsy (partial)*. *Clin. Evid.* 2011; p: 1214.
- [190] Craig D., Rice S., Paton F, et al. Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalization: A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011.
- [191] Ryvlin P., Cucherat M., Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 961-968.
- [192] Guekht A.B., Korczyn A.D., Bondareva I.B. et al. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior.* 2010; 17: 64-69.
- [193] Huda S., Shukralla A., Marson A.G. Retigabine add-on for refractory partial-onset seizures (protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; 10: 1-7.
- [194] NHSC. National Horizon Scanning Centre. Retigabine for partial onset epilepsy – refractory. April 2009.
- [195] Raport oceniający Komitetu ds. Produktów Leczniczych stosowanych przez ludzi (CHMP assessment report) - Trobalt® (retygabina).
- [196] NICE, National Institute for Clinical Excellence. Retigabine as an adjunctive treatment for partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and above with epilepsy. 4 February 2011.

F. Publikacje wykluczone

- [197] Sachdeo RS, Narang-Sachdeo S. Placebo controlled trial of oxcarbazepine in recent onset partial seizures. 1997 *Epilepsia* 38 (Suppl. 3): 80.
- [198] Uldall P, Bulteau P, Pedersen SA. Tiagabine adjunctive therapy in children with refractory epilepsy: a single-blind dose escalating study. 2000. *Epilepsy Research*, 42(2-3): 159-168.
- [199] Sackellares JC, Krauss G, Sommerville KW, et al. Occurrence of Psychosis in Patients with Epilepsy Randomized to Tiagabine or Placebo Treatment. 2002. *Epilepsia* 43(4): 394-398.
- [200] Kalviainen R. Long-Term Safety of Tiagabine. 2001. *Epilepsia* 42(Suppl. 3): 46-48.
- [201] Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Gabapentin Paediatric Study Group. Epilepsia.* 1999 Aug;40(8):1147-54.
- [202] Sivenius J, Ylinen A, Kälviäinen R, Riekkinen PJ Sr. Long-term study with gabapentin in patients with drug-resistant epileptic seizures. *Arch Neurol.* 1994 Oct;51(10):1047-50.
- [203] Anhut H, Ashman PJ, Freuerstein TJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Gabapentin (Neurontin) as Add-on Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. 1995. *Epilepsy* 8:44-50.
- [204] [No authors listed]. The long-term safety and efficacy of gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in drug-resistant partial epilepsy. The US Gabapentin Study Group. *Epilepsy Res.* 1994 May;18(1):67-73.
- [205] Grant R, Shorvon SD. Efficacy and tolerability of 1000-4000 mg per day of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2000 Dec;42(2-3):89-95.
- [206] Frings L, Wagner K, Maiwald T, Carius A, Schinkel A, Lehmann C, Schulze-Bonhage. Early detection of behavioral side effects of antiepileptic treatment using handheld computers. *Epilepsy Behav.* 2008 Aug;13(2):402-6.
- [207] Boon P, Hulhoven R, Offner F. Levetiracetam and bleeding disorders. *Acta Neurol Belg.* 2007 Dec;107(4):97-102.
- [208] Cramer JA, Van Hammée G; N132 Study Group. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2003 Apr;4(2):118-23.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- [209] Stodieck S, Steinhoff BJ, Kolmsee S, van Rijckevorsel K. Effect of levetiracetam in patients with epilepsy and interictal epileptiform discharges. *Seizure*. 2001 Dec;10(8):583-7.
- [210] Tompson DJ, VanLandingham KE, on behalf of the RESTORE 1 and RESTORE 2 Study Investigators THE EFFECTS OF RETIGABINE ON THE PHARMACOKINETICS OF CONCOMITANTLY ADMINISTERED ANTI-EPILEPTIC DRUGS *Epilepsia*, 51(Suppl. 4):1-189, 2010 p.418.
- [211] G. Loewen, H. Mansbach, P. Shin et al. STEADY-STATE PHARMACOKINETICS OF RETIGABINE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH EPILEPSY. *Epilepsia*, 50(Suppl. 4):2-262, 2009 T242.
- [212] Ferron GM, Patat A, Parks V. et al. Lack of pharmacokinetic interaction between retigabine and phenobarbitone at steady-state in healthy subjects. 2003 *Br Journ of Clin Pharm*. 56(1)39-45.
- [213] Hermann R, Knebel NG, Niebch G. et al. Pharmacokinetic interaction between retigabine and lamotrigine in healthy subjects. 2003. *Europ Journ of Clin Pharm*.58(12)795-802 .
- [214] Ferron GM, Paul J, Fruncillo R. et al. Multiple-dose, linear, dose-proportional pharmacokinetics of retigabine in healthy volunteers. 2002. *Journ of Clin Pharm*. 42(2): 175-82.
- [215] Paul J, Ferron GM, Troy SM. et al. Establishment of retigabine safety and tolerability: An ascending, multiple dose study in healthy volunteers. 2000. *Epilepsia*. 41(Suppl 7): 221.
- [216] Ferron GM, Paul J, Richards L, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between retigabine and lamotrigine. 2000. *Epilepsia*. 41(Suppl Florence)149.
- [217] Troy S., Paul J, Knebel N. et al. Linear dose-proportional pharmacokinetics of retigabine after single and multiple twice-a-day dosing. *Epilepsia*. 41(Suppl Florence)149.
- [218] Binnie C.D. Lamotrigine. *Epilepsia*. 1995; 36: 32.
- [219] Bryant-Comstock L. Reductions in seizure severity with lamotrigine. *J. Neurol. Sci*. 1997; 150: 235.
- [220] Davies G., Sweet R., Mullens E.L. et al. Clinical trial experience with lamotrigine (lamictal) in the management of adults with epilepsy. *J. Neurol. Sci*. 1997; 150: 163.
- [221] Biton V., Sackellares J.C., Vuong A. et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*. 2005; 65: 1737-1743.
- [222] Eriksson A.S., Knutsson E., Nergardh A. The effect of lamotrigine on epileptiform discharges in young patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42: 230-236.
- [223] Eriksson A.S., Nergardh A., Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia*. 1998; 39: 495-501.
- [224] Faught E.R., Leroy R.F., Messenheimer J.A. et al. Clinical experience with lamotrigine (Lamictal) monotherapy for partial seizures in adult outpatients. *Epilepsia*. 1992; 33: 82.
- [225] Messenheimer J.A., Ramsay R.E., Leroy R.F. et al. Multicenter, long-term study of lamotrigine (Lamictal) in outpatients with partial seizures. *Epilepsia*. 1992; 33: 82.
- [226] Biton V. Preliminary open-label experience with topiramate in primary generalized seizures. *Epilepsia*. 1997; 38: 42-44.
- [227] Biton V., Chadwick D., Montournis G.D. et al. Topiramate as long-term therapy in patients with generalized tonic-clonic seizures without focal onset. *Neurology*. 1998; 50: 311.
- [228] Elterman R.D., Glauser T.A., Wyllie E. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology*. 1999; 52: 1338-1344.
- [229] Faught E. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience. *Epilepsia*. 1997; 38: 24-27.
- [230] Faught E., Matsuo F.U., Schachter S. et al. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. *Epilepsy Behav*. 2004; 5: 31-36.
- [231] Fincham R. W., Schottelius D. Long term therapy with topiramate in patients with partial seizures. *Epilepsia*. 1995; 36: 56.

12. Bibliografia.

- [232] Rosenfeld W.E., Schadeo R.C., Wood R. Topiramate can be a successful monotherapy drug. *Epilepsia*. 1995; 36: 56.
- [233] Michelucci R., Passarelli D., Tassinari C.A. Topiramate in the treatment of refractory epilepsy: a 2 year long-term follow-up. *Epilepsia*. 1996; 37: 71.
- [234] Montournis G.D., Biton V., Rosenfeld W.E. et al. Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. *Epilepsia*. 2000; 41: 77-81.
- [235] Novotny E., Renfro B., Yardi N. et al. Randomized trial of adjunctive topiramate therapy in infants with refractory partial seizures. *Neurology*. 2010; 74: 714-720.
- [236] Ramsay R.E., Uthman B., Pryor F.M. et al. Topiramate in older patients with partial-onset seizures: a pilot double-blind, dose-comparison study. *Epilepsia*. 2008; 49: 1180-1185.
- [237] Reife R., Pledger G., Wu S.C. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia*. 2000; 41: 66-71.
- [238] Reife R., Pledger G. Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials. *Epilepsia*. 1997; 38: 31-33.
- [239] Schadeo R. Single-center topiramate monotherapy. *Epilepsia*. 1995; 36: 152.
- [240] Privitera M. Long-term efficacy and safety of topiramate. *Epilepsia*. 1995; 36: 153.
- [241] Schadeo S.K., Schadeo R.C., Reife R. et al. Topiramate: double-blind trial as monotherapy. *Epilepsia*. 1995; 36: 33.
- [242] Pledger G., Reife R.A., Lim P. et al. Overview of topiramate efficacy from adjunctive therapy trials. *Epilepsia*. 1995; 36: 150.
- [243] Abou-Khalil B. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. Topiramate YOL Study Group. *Epilepsia*. 2000; 41: 72-76.
- [244] Browne T.R., Mattson R.H., Penry J.K. et al. Multicenter long-term safety and efficacy study of vigabatrin for refractory complex partial seizures: an update. *Neurology*. 1991; 41: 363-364.
- [245] Cocito L., Maffini M., Loeb C. Vigabatrin in chronic epilepsy: a 7-year follow-up study of responder patients. *Seizure*. 1993; 2: 301-307.
- [246] Michelucci R., Veri L., Passarelli D. et al. Long-term follow-up of vigabatrin in the treatment of refractory epilepsy. *J. Epilepsy*. 1994; 7: 88-93.
- [247] Remy C., Beaumont D. Efficacy and safety of vigabatrin in the long-term treatment of refractory epilepsy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 27: 125-129.
- [248] Sander J.W., Trevisol-Bittencourt P.C., Hart Y.M. et al. Evaluation of vigabatrin as add-on drug in the management of severe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1990; 53: 1008-1010.
- [249] Tartara A., Manni R., Galimberti C.A., Mumford J.P. et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy: a long-term follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1989; 52: 467-471.
- [250] Dollar L., Rousel H.M., French J. et al. The safety of long-term add-on therapy with Sabril (vigabatrin) in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia*. 1998; 39: 190.
- [251] Guberman A., Bruni J., The Canadian Vigabatrin study Group. Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. *Seizure*. 2000; 9: 112-118.
- [252] Chu-Shore C.J., Thiele E.A. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2010 Dec;17(4):214-23.
- [253] Ben-Menachem E. Retigabine: has the orphan found a home? 2007 *Epilepsy Currents*, 7(6) 153-154.
- [254] Plosker G.L., Scott L.J. Retigabine: in partial seizures. *CNS Drugs*. 2006;20(7):601-8; discussion 609-10.
- [255] Owen R.T. Ezogabine: A novel antiepileptic as adjunctive therapy for partial onset seizures. *Drugs Today (Barc)*. 2010 Nov;46(11):815-22.
- [256] Stephen L.J., Brodie M.J. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs*. 2011 Feb 1;25(2):89-107.
- [257] Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H., Perucca E., Tomson T., White H.S. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Res.* 2010 Dec;92(2-3):89-124.
- [258] Czuczwar P., Wojtak A., Cioczek-Czuczwar A., Parada-Turska J., Maciejewski R., Czuczwar S.J. Retigabine: the newer potential antiepileptic drug. *Pharmacol Rep.* 2010 Mar-Apr;62(2):211-9.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- [259] Nasreddine W, Beydoun A, Atweh S, Abou-Khalil B. Emerging drugs for partial onset seizures. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010 Sep;15(3):415-31.
- [260] Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Epilepsy Res. 2009 Jan;83(1):1-43.
- [261] Johannessen Landmark C, Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs*. 2008;68(14):1925-39.
- [262] Porter RJ, Nohria V, Rundfeldt C. Retigabine. *Neurotherapeutics*. 2007 Jan;4(1):149-54.
- [263] Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res*. 2007 Jan;73(1):1-52.
- [264] Fatope MO. Retigabine (ASTA Medica). *Idrugs*. 2001 Jan;4(1):93-8.
- [265] Blackburn-Munro G, Dalby-Brown W, Mirza NR, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro RE. Retigabine: chemical synthesis to clinical application. *CNS Drug Rev*. 2005 Spring;11(1):1-20.
- [266] Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res*. 2004 Sep-Oct;61(1-3):1-48.
- [267] Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res*. 2002 Sep;51(1-2):31-71.
- [268] Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). *Epilepsy Res*. 2001 Jan;43(1):11-58.
- [269] Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT IV). *Epilepsy Res*. 1999 Mar;34(1):1-41.
- [270] Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Third Eilat Conference. *Epilepsy Res*. 1996 Nov;25(3):299-319.
- [271] Piña-Garza JE, Nordli DR Jr, Rating D et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1141-9.
- [272] Glauser TA, Ayala R, Elterman RD et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1654-60.
- [273] Glauser TA, Gauer LJ, Chen L et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam (Keppra®) therapy (up to 60 mg/kg/day) in pediatric patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2004; Vol 45 Suppl 7: 186.
- [274] Glauser TA, Gauer LJ, Lu Z et al. Short and long-term efficacy of adjunctive therapy in children with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2005 46 Suppl 6 (102).
- [275] McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1994 Jan;37(1):27-32.
- [276] Gillham RA, McKee PJW, and Brodie MJ. Oxcarbazepine and cognitive function after a single dose and during a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Epilepsia*. 1993, 34 (Suppl 2):122.
- [277] Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, et al. (2000) Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology* 54:2237–2244.
- [278] Banks GK, Beran RG. Neuropsychological assessment in lamotrigine treated epileptic patients. *Clin Exp Neurol*. 1991;28:230-7.
- [279] Kerr MP, Baker GA, Brodie MJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of topiramate in adults with epilepsy and intellectual disability: impact on seizures, severity, and quality of life. *Epilepsy Behav*. 2005 Nov;7(3):472-80. Epub 2005 Sep 2.
- [280] Loiseau P, Bes A, Menager T, Duche B. Double-blind placebo controlled crossover study of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. 1989. 18th International Epilepsy Congress, p.144.

- [281] Ben-Menachem E. Long-term follow-up of patients with topiramate for partial seizures. *Epilepsia*. 1995; 36: 152.
- [282] Zhu GX, Ding MP, Xiao B t al. Curative effect of gabapentin on refractory epilepsy. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2005; 85: 92-95.
- [283] Sharief MK, Singh P, Sander JW et al. Efficacy and tolerability study of ucb LO59 in patients with refractory epilepsy. *Journal of Epilepsy*. 1996; 9: 106-112.
- [284] Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2008 Mar;49(3):418- 24.
- [285] Chung S., Ben-Menachem E., Sperling M.R., et al. Examining the clinical utility of lacosamide: Pooled analyses of three phase III/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010 24:12 (1041-1054).
- [286] Sake J.-K., Hebert D., Isojvi J., et al. A Pooled Analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010 24:12 (1055-1068).
- [287] Deeks ED. Retigabine (ezogabine): in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *CNS Drugs*. 2011 Oct 1;25(10):887-900.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [288] Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl, marzec 2012.
- [289] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org/training/cochrane-handbook, marzec 2012
- [290] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [291] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:683– 691.
- [292] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Trileptal® (okskarbazepina).
- [293] Charakterystyka Produktu Leczniczego - Gabitril® (tiagabina).
- [294] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Neurontin® (gabapentyna).
- [295] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Kepra® (lewetiracetam).
- [296] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Symla® (lamotrygina).
- [297] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Topamax® (topiramat).
- [298] Centrum Informacji o Leku, leki-informacje.pl, listopad 2011.
- [299] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Sabril® (wigabatryna).
- [300] Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 23.3.2011 przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Trobalt - Retigabine".
- [301] Analiza problem decyzyjnego dla produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) opracowania przez Centrum HTA Sp. z o.o, Sp. k. w styczniu 2012 roku.
- [302] Polskie Towarzystwo Epileptologii, <http://www.epilepsy.org.pl/>, marzec 2012.
- [303] Józwiak S. Współczesne poglądy na klasyfikację, patogenezę i postępowanie w padaczkę lekoopornej. *Wiadomości Lekarskie* 2007, LX: 5 – 6.
- [304] Sobolewska A., Szyndler J., Turzyńska D. et al. Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2008; 17 (1): 53-60.
- [305] Chmielewska B. Kontrowersje w leczeniu chorych z padaczkami lekoopornymi. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A, 44-46.
- [306] Kurkowska-Jastrzębska I., Pilip S., Niedzielska K. et al. Padaczka lekooporna a czynniki genetyczne. *Farmakoterapia w psychiatrii i naurologii* 2005, 1: 25 – 31.
- [307] Tomik BJ. Trudności diagnostyczne dotyczące chorych na padaczkę — opis przypadku. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 2, 81–84.
- [308] <http://www.globalcampaignagainstepilepsy.org/files/Def%20%20versie%20report.pdf>, marzec 2012.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

- [309] <http://www.termidia.pl/TROBALT-nowa-opcja-terapeutyczna-w-leczeniu-wspomagajacym-padaczki-czesciowej-u-doroslych-zarejestrowany-przez-Europejska-Agencje-ds-Lekow,3240.html>, marzec 2012.
- [310] Błaszczyk B. Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki. *Studia Medyczne* 2008; 11: 43–46.
- [311] Rejdak K. Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6 (3): 131–136.
- [312] Pierzchała K. Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44, 3: 285–290.
- [313] Jędrzejczak J. Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 2, 65–70.
- [314] Brodie M.J. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, 2010, 19: 650-655.
- [315] Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342, 314-319.
- [316] Błaszczyk B. Standardy leczenia padaczki u dorosłych. *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej* 2007; 6(2):33-42.
- [317] Scorza F.A. Sudden unexpected death in epilepsy and the song of science. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68: 835-836.
- [318] Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. 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, 51(4): 676–685.
- [319] FDA, Food and Drug Administration. www.fda.gov, marzec 2012.
- [320] Global Campaign against Epilepsy. Epilepsy in the WHO European Region. Fostering Epilepsy Care in Europe. <http://www.globalcampaignagainstepilepsy.org/files/Def%20%20versie%20report.pdf>, marzec 2012.
- [321] French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2004, 62: 1261,
- [322] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A national clinical guideline. April 2003 (Review date: 2004, 2007).
- [323] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego.
- [324] Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej. 20 XII 2007 r.
- [325] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione.
- [326] SMC, Scottish Medicines Consortium. Providing advice about the status of all newly licensed medicines. Retigabine, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg film-coated tablets (Trobal®). SMC No. 712/11.10 June 2011.
- [327] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Retigabine. Avis. 6 juillet 2011.
- [328] National Clinical Guideline Centre (NGCG). The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline: methods, evidence and recommendations. 07 January 2011.
- [329] Rejdak K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna* 5/2011, ss. 6-10.
- [330] Rejdak K, Luszczki JJ, Błaszczyk B, et al. Clinical utility of adjunctive retigabine in partial onset seizures in adults. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2012;8 ss.7-14.
- [331] Lhatoo S.D., Sander J.W. Sudden unexpected death in epilepsy. *Hong Kong Med J*, 2002, 8: 354-358.
- [332] Grabowska-Grzyb A. Zaburzenia psychiczne w padaczce. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, 1 (2): 53-59.
- [333] Nowak E. Ocena jakości życia chorych na padaczkę w zależności od wybranych czynników demograficznych i klinicznych. *Zdrowie Publiczne*, 2009, 119: 156-160.

12. Bibliografia.

- [334] Rosińczuk-Tonderys J, Calkosiński I, Uchmanowicz I. et al. Problemy codziennego funkcjonowania chorych na padaczkę. *Problemy Pielęgniarstwa*, 2010, 18: 371-378.
- [335] Zaccara G, Messori A, Cincotta M. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand*. 2006; 114: 157-168.
- [336] Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*. 2005; 46 (Suppl. 11): 54-61.
- [337] Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 1021-1031.
- [338] Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., Khan M., Coyle D. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [339] Song F., Altman D.G., Glenny A.M., Deeks J.J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [340] Vandermeer B.W., Buscemi N., Liang Y., Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care*. 2007 Oct; 45(10 Supl 2): S166 - 172.
- [341] Edwards S.J., Clarke M.J., Wordsworth S., Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009 Jun; 63(6): 841 - 854.
- [342] Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004 Oct 30; 23(20): 3105 - 3124.
- [343] Song F., Glenny A.M., Altman D.G. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Control Clin Trials*. 2000 Oct; 21(5): 488 - 497.
- [344] NICE, National Institute for Clinical Excellence. *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, January 2012.
- [345] Charakterystyka produktu leczniczego – Vimpat® (lakoamid).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

13. Spis tabel, wykresów i schematów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).....	41
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [1]-[21].....	44
Tabela 3. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni [3], [5], [8], [15].	48
Tabela 4. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni [3], [5], [8], [15].	51
Tabela 5. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [15].	55
Tabela 6. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe [5], [15].	60
Tabela 7. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły [15].	64
Tabela 8. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego wynosiła od 75 do 100% [8], [15].	68
Tabela 9. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego wynosiła od 50 do 75% [8], [15].	72
Tabela 10. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego wynosiła od 25 do 50% [8], [15].	76
Tabela 11. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego wynosiła od 0 do 25% [8], [15].	80
Tabela 12. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub podtrzymującego [15].	84
Tabela 13. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 600 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [3], [5].	89

Tabela 14. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 900 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [3], [5].	96
Tabela 15. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [3], [8].	102
Tabela 16. Charakterystyka analizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie okskarbazepiny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [22].	119
Tabela 17. Analiza skuteczności klinicznej okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [22].	121
Tabela 18. Analiza skuteczności klinicznej okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [22].	123
Tabela 19. Analiza profilu bezpieczeństwa okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [22].	125
Tabela 20. Charakterystyka analizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie tiagabiny z aktywnym placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24]-[25].	139
Tabela 21. Analiza skuteczności klinicznej tiagabiny w dobowej dawce 30 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24]-[25].	140
Tabela 22. Analiza profilu bezpieczeństwa tiagabiny w dobowej dawce 30 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24]-[25].	142
Tabela 23. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie gabapentyny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37], [44].	151
Tabela 24. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dobowej dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37], [44].	154
Tabela 25. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dobowej dawce 1800 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37].	159
Tabela 26. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37], [44].	162
Tabela 27. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37].	166
Tabela 28. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie lewetiracetamu z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [50], [53], [55]-[57], [58]-[59].	176
Tabela 29. Analiza skuteczności klinicznej lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej [50], [53], [55], [58].	180
Tabela 30. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej - porównanie pośrednie przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywne placebo [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58].	182

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 31. Analiza skuteczności klinicznej lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 75 do 100% [53], [55], [58].	185
Tabela 32. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 75% do 100% - porównanie pośrednie przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywne placebo [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58].	186
Tabela 33. Analiza skuteczności klinicznej lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej [50], [53], [55], [58]. ..	188
Tabela 34. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie całej fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej - porównanie pośrednie przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58].	190
Tabela 35. Analiza profilu bezpieczeństwa lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych, dla których istniała możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego [50], [53], [55], [58].	193
Tabela 36. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58].	200
Tabela 37. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5], [8], [50], [53], [55], [58].	202
Tabela 38. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie bólu głowy [3], [5], [8], [50], [53], [55], [58].	205
Tabela 39. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie senności [3], [5], [8], [15], [50], [55], [58].	207
Tabela 40. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie zawrotów głowy [3], [5], [8], [15], [50], [55], [58].	209
Tabela 41. Charakterystyka analizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie lamotryginy z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej [79].	218
Tabela 42. Analiza skuteczności klinicznej lamotryginy w dawkach 300 mg/dobę i 500 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych oraz odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów wynosiła od 26% do 49% [79].	220
Tabela 43. Analiza profilu bezpieczeństwa lamotryginy w dobowej dawce 300 mg lub 500 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych w okresie 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej [79].	223
Tabela 44. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie topiramatu z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [113]-[114], [118]-[119].	235
Tabela 45. Analiza skuteczności klinicznej topiramatu w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia	

leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [113]-[114], [118]-[119].	237
Tabela 46. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dobowych dawkach: 600 mg, 900 mg i 1200 mg, w porównaniu do topiramatu w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [2], [3], [15], [113]-[114], [118]-[119].	239
Tabela 47. Analiza skuteczności klinicznej topiramatu w dobowych dawkach wynoszących: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg, w porównaniu do aktywnego placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [113]-[114], [118]-[119].	242
Tabela 48. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dobowych dawkach: 600 mg, 900 mg i 1200 mg, w porównaniu do topiramatu w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [15], [113]-[114], [118]-[119].	244
Tabela 49. Analiza profilu bezpieczeństwa topiramatu w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg, w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych w okresie 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej [113]-[114], [118]-[119].	248
Tabela 50. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowych dawkach: 600 mg, 900 mg i 1200 mg, w porównaniu do topiramatu podawanego w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg lub 1000 mg, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [3], [113]-[114], [118]-[119].	260
Tabela 51. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących wigabatrynę z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134], [137] i [139].	283
Tabela 52. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dobowej dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134], [137].	285
Tabela 53. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dobowej dawce 1 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134].	288
Tabela 54. Analiza profilu bezpieczeństwa wigabatryny w dobowej dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [134], [137].	290
Tabela 55. Analiza profilu bezpieczeństwa wigabatryny w dobowej dawce 1 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania działań niepożądanych [134].	294
Tabela 56. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących lakozamid z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [162], [163], [164].	303
Tabela 57. Analiza skuteczności klinicznej lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [162], [163], [164].	306
Tabela 58. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej - porównanie pośrednie przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywnego placebo [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].	308

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 59. Analiza skuteczności klinicznej lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [162], [164].	310
Tabela 60. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 75% do 100% - porównanie pośrednie przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywnego placebo [3], [5], [8], [15], [162], [164].	311
Tabela 61. Analiza skuteczności klinicznej lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe [162], [163], [164].	314
Tabela 62. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej - porównanie pośrednie przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].	316
Tabela 63. Analiza profilu bezpieczeństwa lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych [162], [163], [164].	319
Tabela 64. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].	336
Tabela 65. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].	337
Tabela 66. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie bólu głowy [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].	339
Tabela 67. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych [5], [164].	340
Tabela 68. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie nudności [5], [8], [162], [163], [164].	342
Tabela 69. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie wymiotów [8], [162], [163], [164].	343
Tabela 70. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie drżenia [3], [5], [8], [162].	344
Tabela 71. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie zaburzeń koordynacji [3], [5], [8], [162], [163], [164].	345
Tabela 72. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego [3], [5], [8], [163].	346
Tabela 73. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie zmęczenia [5], [8], [163], [164].	348
Tabela 74. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - wystąpienie ataksji [8], [164].	350

Tabela 75. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu do lakozamidu jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – wystąpienie podwójnego widzenia [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].	351
Tabela 76. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem retygabiny w ramach terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [183].	361
Tabela 77. Ryzyko i działania realizowane w ramach europejskiego Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) [186].	367
Tabela 78. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).	453
Tabela 79. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do opracowań wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).	454
Tabela 80. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) stosowania retygabiny (Trobalt®) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 03.03.2012).	456
Tabela 81. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) względem wybranych komparatorów jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia.	458
Tabela 82. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).	460
Tabela 83. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).	462
Tabela 84. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do gabapentyny jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).	464
Tabela 85. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).	467
Tabela 86. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do lamotryginy jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).	470
Tabela 87. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w porównaniu bezpośrednim do topiramatu jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).	472
Tabela 88. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

porównaniu bezpośrednim do wigabatryny jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).	475
Tabela 89. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w porównaniu bezpośrednim do lakozamidu jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).	478
Tabela 90. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).	481
Tabela 91. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).	483
Tabela 92. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tiagabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).	485
Tabela 93. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).	487
Tabela 94. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).	489
Tabela 95. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lamotryginy w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).	491
Tabela 96. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).	493
Tabela 97. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).	495
Tabela 98. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).	497

Tabela 99. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania retygabiny (Trobal [®]) oraz komparatorów (okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, topiramatu, lamotryginy, lakozamidu i wigabatryny) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).....	519
Tabela 100. Zestawienie badań o niższej wiarygodności, w ramach których kontynuowano obserwację pacjentów biorących udział w randomizowanych próbach klinicznych, porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia), wykorzystanych w analizie klinicznej [177], [178]-[179], [181], [190].....	525
Tabela 101. Badanie o niższej wiarygodności, w ramach którego kontynuowano obserwację pacjentów biorących udział w randomizowanej próbie klinicznej uwzględnionej w niniejszej analizie, porównującej stosowanie wigabatryny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej [182]......	527
Tabela 102. Badanie o niższej wiarygodności, w którym stosowano retygabiny jako terapię wspomagającą (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej [180].....	528
Tabela 103. Zestawienie badań nieopublikowanych dotyczących stosowania retygabiny [165]-[176].	529
Tabela 104. Charakterystyka metaanalizy Beyenburg S. et al. 2010 [187].	532
Tabela 105. Charakterystyka metaanalizy Rheims S. et al. 2011 [188].	534
Tabela 106. Charakterystyka przeglądu Maguire M. et al. 2011 (opisano w oparciu o abstrakt) [189].	537
Tabela 107. Charakterystyka przeglądu Craig D. et al. 2011 [190].	537
Tabela 108. Charakterystyka metaanalizy Ryvlin P. et al. 2011 [191].	540
Tabela 109. Charakterystyka metaanalizy Guekht AB. et al. 2010 [192].	541
Tabela 110. Charakterystyka przeglądu Huda S. et al. 2011 [193].	542
Tabela 111. Charakterystyka przeglądu NHSC 2009 [194].	543
Tabela 112. Charakterystyka Raportu CHMP 2011 [195].	543
Tabela 113. Charakterystyka NICE 2011 [196].	545
Tabela 114. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia <i>add-on</i>) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.	546
Tabela 115. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania okskarbazepiny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia <i>add-on</i>) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.....	551
Tabela 116. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania tiagabiny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia <i>add-on</i>) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.	552
Tabela 117. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania gabapentyny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia <i>add-on</i>) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.....	558
Tabela 118. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lewetiracetamu w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia <i>add-on</i>) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.....	564
Tabela 119. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lamotryginy w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia <i>add-on</i>) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.	575
Tabela 120. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania topiramatu w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia <i>add-on</i>) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.	591
Tabela 121. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania wigabatryny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia <i>add-on</i>) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.	601
Tabela 122. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lakozamidu w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia <i>add-on</i>) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.	615
Tabela 123. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [1], [2], [3], [15], [16], [17].	619
Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [1], [2], [3], [15], [16], [17].	620

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 125. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [4], [5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21].	622
Tabela 126. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [4], [5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21].	623
Tabela 127. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [6], [7], [8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20].	624
Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [6], [7], [8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20].	626
Tabela 129. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [22].	627
Tabela 130. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [22].	629
Tabela 131. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania tiagabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24], [25].	629
Tabela 132. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania tiagabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24]-[25].	631
Tabela 133. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37].	631
Tabela 134. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37].	633
Tabela 135. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [44].	633
Tabela 136. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [44].	634
Tabela 137. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>), w porównaniu do aktywnego placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [50].	635
Tabela 138. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>), w porównaniu do aktywnego placebo w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (III linia leczenia) [50].	636
Tabela 139. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetiracetamu, stosowanego jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w porównaniu do aktywnego placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [53].	637
Tabela 140. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w porównaniu do aktywnego placebo w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (III linia leczenia) [53].	640

Tabela 141. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w porównaniu do aktywnego placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [55]-[57].	642
Tabela 142. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>), w porównaniu do aktywnego placebo w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (III linia leczenia) [55]-[57].	643
Tabela 143. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>), w porównaniu do aktywnego placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [58], [59].	644
Tabela 144. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>), w porównaniu do aktywnego placebo w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (III linia leczenia) [58], [59].	645
Tabela 145. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lamotryginy w porównaniu do aktywnego placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>), w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [79].	646
Tabela 146. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lamotryginy w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [79].	647
Tabela 147. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [113]-[114].	648
Tabela 148. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [113]-[114].	649
Tabela 149. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [118]-[119].	650
Tabela 150. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [118]-[119].	651
Tabela 151. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134].	652
Tabela 152. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134].	653
Tabela 153. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [137] i [139].	654
Tabela 154. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [137].	656
Tabela 155. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [139].	656
Tabela 156. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lakoamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [162].	657
Tabela 157. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lakoamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [162].	658
Tabela 158. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lakoamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [163].	660

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 159. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [163].	661
Tabela 160. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [164].	663
Tabela 161. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [164].	665
Tabela 162. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	666
Tabela 163. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [1]-[3], [4]-[5], [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21].	667
Tabela 164. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [22], [24]-[25], [37].	668
Tabela 165. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [44], [50], [53].	669
Tabela 166. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [55]-[57], [58]-[59], [79].	670
Tabela 167. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [113]-[114], [118]-[119], [134].	671
Tabela 168. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [162], [163], [164].	672
Tabela 169. Częstotliwość działań niepożądanych po zastosowaniu gabapentyny [298].	828
Tabela 170. Częstotliwość występowania działań niepożądanych po podaniu lamotryginy [296], [298].	836
Tabela 171. Częstotliwość działań niepożądanych po zastosowaniu wigabatryny [299].	843
Tabela 172. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	847
Tabela 173. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	847
Tabela 174. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie retygabiny z aktywnym placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia).	848
Tabela 175. Ocena jakości danych z porównań pośrednich między retygabiną a lewetiracetamem, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu pacjentów z padaczką lekoopornej (III linia leczenia).	855
Tabela 176. Ocena jakości danych z porównań pośrednich między retygabiną a topiramatem, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia).	859
Tabela 177. Ocena jakości danych z porównań pośrednich między retygabiną a lakozamidem, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu pacjentów z padaczką lekoopornej (III linia leczenia).	864
Tabela 178. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	871
Tabela 179. Opis skali GRADE.	872
Tabela 180. Formularz ekstrakcji danych z badań.	873

Spis wykresów

Wykres 1. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej [3], [5], [15].	673
Wykres 2. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [5], [15].	673
Wykres 3. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej [3], [15].	674

Wykres 4. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [5], [15].	674
Wykres 5. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej [3], [8], [15].	674
Wykres 6. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [8], [15].	675
Wykres 7. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [3], [5], [15].	676
Wykres 8. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [4], [5], [15].	676
Wykres 9. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [2], [3], [5], [15].	676
Wykres 10. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [4], [5], [15].	677
Wykres 11. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [2], [3], [6], [7], [8], [15].	677
Wykres 12. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [6], [8], [15].	678
Wykres 13. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podwójnie zamaskowanej [15].	679
Wykres 14. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podtrzymującej [5], [15].	679
Wykres 15. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podwójnie zamaskowanej [5], [15].	680
Wykres 16. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podtrzymującej [5], [15].	680

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 17. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podwójnie zamaskowanej [15].	681
Wykres 18. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podtrzymującej [15].	681
Wykres 19. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].	682
Wykres 20. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].	682
Wykres 21. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].	683
Wykres 22. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].	683
Wykres 23. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].	684
Wykres 24. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].	684
Wykres 25. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].	685
Wykres 26. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podtrzymującej [15].	685
Wykres 27. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].	686
Wykres 28. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podtrzymującej [15].	686
Wykres 29. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podwójnie zamaskowanej [8], [15].	687
Wykres 30. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podtrzymującej [8], [15].	687

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 46. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% w fazie podtrzymującej [15].....	695
Wykres 47. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% w fazie podwójnie zamaskowanej [8], [15].	696
Wykres 48. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% w fazie podtrzymującej [8], [15].	696
Wykres 49. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].....	697
Wykres 50. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].....	697
Wykres 51. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].....	698
Wykres 52. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].....	698
Wykres 53. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].....	699
Wykres 54. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].....	699
Wykres 55. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane [3], [5].....	700
Wykres 56. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane [3], [5].....	700
Wykres 57. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane [3], [8].....	700
Wykres 58. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5].....	701
Wykres 59. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5].....	701

Wykres 60. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [8].	702
Wykres 61. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy [3], [5].	703
Wykres 62. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy [3], [5].	703
Wykres 63. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy [3], [8].	704
Wykres 64. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność [3], [5].	704
Wykres 65. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność [3], [5].	705
Wykres 66. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność [3], [8].	705
Wykres 67. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy [3], [5].	706
Wykres 68. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy [3], [5].	706
Wykres 69. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy [3], [8].	707
Wykres 70. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania [3], [5].	707
Wykres 71. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania [3], [5].	708
Wykres 72. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania [3], [8].	708
Wykres 73. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - drżenie [3], [5].	708
Wykres 74. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - drżenie [3], [5].	709
Wykres 75. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - drżenie [3], [8].	709
Wykres 76. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [3], [5].	710
Wykres 77. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [3], [5].	710
Wykres 78. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [3], [8].	711
Wykres 79. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - osłabienie [3], [5].	712
Wykres 80. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - osłabienie [3], [5].	712

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 81. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia mowy [3], [8].	712
Wykres 82. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [37], [44].	714
Wykres 83. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła więcej niż 75%.	714
Wykres 84. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła od 50 do 75%.	715
Wykres 85. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła od 25 do 50%.	715
Wykres 86. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła od 0 do 25%.	716
Wykres 87. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44] /podwójnie zamaskowanej [37].	716
Wykres 88. Analiza profilu bezpieczeństwa gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [37], [44].	717
Wykres 89. Analiza profilu bezpieczeństwa gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych [37], [44].	717
Wykres 90. Analiza profilu bezpieczeństwa gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności [37], [44].	718
Wykres 91. Analiza profilu bezpieczeństwa gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy [37], [44].	718
Wykres 92. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	719
Wykres 93. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	719

Wykres 94. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [53], [55], [58].....	719
Wykres 95. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].....	720
Wykres 96. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].....	720
Wykres 97. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].....	720
Wykres 98. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].....	721
Wykres 99. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].....	721
Wykres 100. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].	721
Wykres 101. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].....	722
Wykres 102. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].....	722
Wykres 103. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].....	722
Wykres 104. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].	723
Wykres 105. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].	723
Wykres 106. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].	723

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 107. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	724
Wykres 108. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	724
Wykres 109. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	724
Wykres 110. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].	725
Wykres 111. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	725
Wykres 112. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	726
Wykres 113. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].	726
Wykres 114. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].	726
Wykres 115. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].	727
Wykres 116. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	727
Wykres 117. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	728
Wykres 118. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	728
Wykres 119. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55].	728

Wykres 120. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55].	729
Wykres 121. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [53], [55].	729
Wykres 122. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].	729
Wykres 123. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].	730
Wykres 124. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].	730
Wykres 125. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	731
Wykres 126. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	731
Wykres 127. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].	731
Wykres 128. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [53].	732
Wykres 129. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [53].	732
Wykres 130. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [53].	732
Wykres 131. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50].	733
Wykres 132. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].	733
Wykres 133. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].	733
Wykres 134. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [58].	734

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 135. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [58].	734
Wykres 136. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [53], [58].	734
Wykres 137. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].	735
Wykres 138. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].	735
Wykres 139. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [55].	735
Wykres 140. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].	736
Wykres 141. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].	736
Wykres 142. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].	736
Wykres 143. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [55], [58].	737
Wykres 144. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [55], [58].	737
Wykres 145. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [55], [58].	737
Wykres 146. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].	738
Wykres 147. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].	738
Wykres 148. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [55].	738

Wykres 149. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności badanie 205 [3] vs badanie [50].	739
Wykres 150. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności badanie 205 [3] vs badanie [50].	739
Wykres 151. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności badanie 205 [3] vs badanie [50].	739
Wykres 152. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [55], [58].	740
Wykres 153. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [55], [58].	740
Wykres 154. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [55], [58].	740
Wykres 155. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].	741
Wykres 156. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].	741
Wykres 157. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [55].	741
Wykres 158. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy badanie 205 [3] vs badanie [50].	742
Wykres 159. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy badanie 205 [3] vs badanie [50].	742
Wykres 160. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy badanie 205 [3] vs badanie [50].	742
Wykres 161. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs badanie [113]-[114].	743
Wykres 162. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [113]-[114].	743
Wykres 163. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [113]-[114].	744

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 164. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs badanie [113]-[114].	744
Wykres 165. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [113]-[114].	744
Wykres 166. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [113]-[114].	745
Wykres 167. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	745
Wykres 168. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	745
Wykres 169. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	746
Wykres 170. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs badanie [118]-[119].	746
Wykres 171. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [118]-[119].	746
Wykres 172. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [118]-[119].	747
Wykres 173. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs badanie [118]-[119].	747
Wykres 174. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [118]-[119].	747
Wykres 175. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [118]-[119].	748
Wykres 176. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].	748
Wykres 177. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].	748

Wykres 178. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].	749
Wykres 179. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].	749
Wykres 180. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].	749
Wykres 181. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].	750
Wykres 182. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	750
Wykres 183. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	750
Wykres 184. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	751
Wykres 185. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].	751
Wykres 186. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].	751
Wykres 187. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].	752
Wykres 188. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].	752
Wykres 189. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].	752
Wykres 190. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].	753
Wykres 191. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	753
Wykres 192. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	753

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 193. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	754
Wykres 194. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	754
Wykres 195. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	754
Wykres 196. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	755
Wykres 197. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	755
Wykres 198. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	755
Wykres 199. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	756
Wykres 200. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	756
Wykres 201. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	756
Wykres 202. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	757
Wykres 203. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	757
Wykres 204. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	757
Wykres 205. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	758
Wykres 206. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	758

Wykres 207. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	758
Wykres 208. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	759
Wykres 209. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	759
Wykres 210. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	759
Wykres 211. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	760
Wykres 212. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	760
Wykres 213. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	760
Wykres 214. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	761
Wykres 215. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	761
Wykres 216. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	761
Wykres 217. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	762
Wykres 218. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	762
Wykres 219. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	762
Wykres 220. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	763
Wykres 221. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	763

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 222. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	763
Wykres 223. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	764
Wykres 224. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	764
Wykres 225. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	764
Wykres 226. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	765
Wykres 227. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	765
Wykres 228. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	765
Wykres 229. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	766
Wykres 230. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	766
Wykres 231. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	766
Wykres 232. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	767
Wykres 233. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	767
Wykres 234. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	767
Wykres 235. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	768

Wykres 236. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	768
Wykres 237. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	768
Wykres 238. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	769
Wykres 239. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	769
Wykres 240. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	769
Wykres 241. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].	770
Wykres 242. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	770
Wykres 243. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	770
Wykres 244. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	771
Wykres 245. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	771
Wykres 246. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	771
Wykres 247. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	772
Wykres 248. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	772
Wykres 249. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	772
Wykres 250. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].	773

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 251. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].....	773
Wykres 252. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].....	773
Wykres 253. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].....	774
Wykres 254. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].....	774
Wykres 255. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].....	774
Wykres 256. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].....	775
Wykres 257. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	775
Wykres 258. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	775
Wykres 259. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	776
Wykres 260. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	776
Wykres 261. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	776
Wykres 262. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	777
Wykres 263. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].....	777
Wykres 264. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].....	777

Wykres 265. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].....	778
Wykres 266. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].....	778
Wykres 267. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].....	778
Wykres 268. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].....	779
Wykres 269. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].....	779
Wykres 270. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].....	779
Wykres 271. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].....	780
Wykres 272. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	780
Wykres 273. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	780
Wykres 274. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	781
Wykres 275. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	781
Wykres 276. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	781
Wykres 277. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	782
Wykres 278. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	782
Wykres 279. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].....	782

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 280. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	783
Wykres 281. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	783
Wykres 282. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	783
Wykres 283. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	784
Wykres 284. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	784
Wykres 285. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	784
Wykres 286. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].	785
Wykres 287. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego [134], [137].	785
Wykres 288. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych [134], [137].	786
Wykres 289. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych [134], [137].	786
Wykres 290. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych ogółem [134], [137].	786
Wykres 291. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających zmęczenia [134], [137].	787
Wykres 292. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających drżenia [134], [137].	787
Wykres 293. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających senności [134], [137].	788

Wykres 294. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających bólu głowy [134], [137].	788
Wykres 295. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	789
Wykres 296. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164]).	789
Wykres 297. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	790
Wykres 298. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164]).	790
Wykres 299. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	790
Wykres 300. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	791
Wykres 301. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [164].	792
Wykres 302. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].	792
Wykres 303. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [164].	792
Wykres 304. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].	792
Wykres 305. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [164].	793
Wykres 306. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].	793
Wykres 307. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [164].	794

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 308. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].	794
Wykres 309. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [164].	794
Wykres 310. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].	794
Wykres 311. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [164].	795
Wykres 312. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].	795
Wykres 313. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	795
Wykres 314. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	796
Wykres 315. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	796
Wykres 316. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	796
Wykres 317. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	797
Wykres 318. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	797
Wykres 319. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	798
Wykres 320. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu	

wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	798
Wykres 321. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].....	798
Wykres 322. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	799
Wykres 323. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].....	799
Wykres 324. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	799
Wykres 325. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	800
Wykres 326. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	800
Wykres 327. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	800
Wykres 328. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	801
Wykres 329. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	801
Wykres 330. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	801
Wykres 331. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	802
Wykres 332. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	802
Wykres 333. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	802
Wykres 334. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	803

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 335. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	803
Wykres 336. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	804
Wykres 337. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	804
Wykres 338. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	804
Wykres 339. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	805
Wykres 340. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	805
Wykres 341. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].	805
Wykres 342. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	806
Wykres 343. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].	806
Wykres 344. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].	806
Wykres 345. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].	807
Wykres 346. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].	807
Wykres 347. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].	807
Wykres 348. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].	808

Wykres 349. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].	808
Wykres 350. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	808
Wykres 351. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].	809
Wykres 352. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	809
Wykres 353. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].	809
Wykres 354. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	810
Wykres 355. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – wymioty – badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].	810
Wykres 356. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – wymioty – badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	810
Wykres 357. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – drżenie – metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [162].	811
Wykres 358. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – drżenie – metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [162].	811
Wykres 359. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – drżenie – metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [162].	811
Wykres 360. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia koordynacji – badanie 302 [5] vs badanie [162].	812
Wykres 361. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia koordynacji – badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163].	812
Wykres 362. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia koordynacji – badanie 302 [5] vs badanie [162].	812
Wykres 363. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia koordynacji - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163].	813

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 364. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [163][164].	813
Wykres 365. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [163].	813
Wykres 366. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [163].	814
Wykres 367. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [163][164].	814
Wykres 368. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [163].	814
Wykres 369. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [163].	815
Wykres 370. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].	815
Wykres 371. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].	815
Wykres 372. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].	816
Wykres 373. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].	816
Wykres 374. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].	816
Wykres 375. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].	817
Wykres 376. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ataksja - badanie 301 [8] vs badanie [164].	817
Wykres 377. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ataksja - badanie 301 [8] vs badanie [164].	817

Wykres 378. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].	818
Wykres 379. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	818
Wykres 380. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].	818
Wykres 381. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	819
Wykres 382. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].	819
Wykres 383. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].	819

Spis schematów

Schemat 1. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – opracowania wtórne.	500
Schemat 2. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z okskarbazepiną stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.	501
Schemat 3. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z tiagabiną stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.	502
Schemat 4. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z gabapentyną stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.	503
Schemat 5. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z lewetiracetamem stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.	504
Schemat 6. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z lamotryginą stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.	505
Schemat 7. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z topiramatem stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.	506
Schemat 8. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z wigabatryną stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.	507
Schemat 9. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z lakozamidem stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.	508

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Schemat 10. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.	509
Schemat 11. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania okskarbazepiny z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.	510
Schemat 12. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania tiagabiny z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.	511
Schemat 13. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania gabapentyny z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.	512
Schemat 14. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania lewetiracetamu z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.	513
Schemat 15. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania lamotryginy z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.	514
Schemat 16. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania topiramatu z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.	515
Schemat 17. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania wigabatryny z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.	516
Schemat 18. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania lakozamidu z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.	517

14. Aneks

14.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina), stosowanego jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*), w porównaniu do wybranych komparatorów (aktywnego placebo – rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie oraz: okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramata, wigabatryna, lakozamid) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [288] i *Cochrane Collaboration* [289]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (*Medical Subject Reading*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle cztery osoby (AP, SŁ, MK i NW), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby czwartej – PK). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 95%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 02.03.-03.03.2012 roku (data ostatniego wyszukania – 03.03.2012). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań wtórnych oraz zaleceń w analizowanym problemie klinicznym) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia opracowań wtórnych, dotyczących retygabiny (Trobal[®]) podawanej w terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany – III linia leczenia).

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz).

Tabela 78. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(epilepsy OR epilepsies OR epilepsia OR epileptic OR epileptic disorder OR epileptic disorders OR epileptic syndrome OR epileptic seizure OR epileptic seizures OR seizure disorder OR seizure disorders OR comittal disease OR single seizure OR single seizures OR convulsive disorder OR convulsive disorders OR convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies OR convulsion)</i>
AND	
Rodzaj interwencji	<i>(D-23129 OR D 23129 OR ezogabine OR N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester OR D 20443 OR D-20443 OR ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride OR retigabine OR GKE-841 OR GW582892X OR Trobalt)</i>
AND	
Komparator	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora – pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania wtórne: Humans, Meta-Analysis, Review Baza Embase – badania wtórne: Humans, Meta-Analysis, Systematic review Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 79. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do opracowań wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)</i> ^{1,3} <i>'epilepsy'/exp OR epilepsy OR epilepsies</i> ²	130 894	241 851	503
#2	<i>(epilepsia)</i> ^{1,3} <i>'epilepsia'/exp OR epilepsia</i> ²	131 301	151 698	119
#3	<i>(epileptic)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic</i> ²	134 277	156 504	179
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> <i>OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders</i> ²	131 527	60 325	129
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	14 470	26 766	97
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 213	58 737	141
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} <i>'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND disorders</i> ²	132 704	91 297	495
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	614
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive</i> <i>AND disorders</i> ²	2 509	3 596	47
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsies) OR convulsive</i> <i>AND epilepsies</i> ²	4 420	210	32
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} <i>'convulsion'/exp OR convulsion</i> ²	80 742	233 627	259
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</i> <i>OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	1 109

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Interwencja (retygabina)				
#14	<i>(D-23129 OR D 23129)</i> ^{1,3} <i>'d 23129'/exp OR 'd 23129' OR d AND 23129</i> ²	141	72	2
#15	<i>(ezogabine)</i> ^{1,3} <i>'ezogabine'/exp OR ezogabine</i> ²	150	492	0
#16	<i>(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester)</i> ^{1,3} <i>'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'</i> ²	17	492	0
#17	<i>(D 20443 OR D-20443)</i> ^{1,3} <i>d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443'</i> ²	141	527	0
#18	<i>(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride)</i> ^{1,3} <i>'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride'</i> ²	0	0	0
#19	<i>(retigabine)</i> ^{1,3} <i>'retigabine'/exp OR retigabine</i> ²	229	513	2
#20	<i>(GKE-841)</i> ^{1,3} <i>'gke 841'/exp OR 'gke 841'</i> ²	0	491	0
#21	<i>(GW582892X)</i> ^{1,3} <i>'gw582892x'/exp OR gw582892x</i> ²	0	491	0
#22	<i>(Trobalt)</i> ^{1,3} <i>'trobalt'/exp OR trobalt</i> ²	1	491	0
#23	<i>#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22</i>	232	562	4
Razem				
#24	<i>#13 AND #23</i>	104	340	2
#25	<i>#24*</i>	35	6	-
#26	<i>#25^</i>	34	5	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych dotyczących efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) retygabiny, podawanej jako

terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia), które zostały włączone do niniejszej analizy [187], [188], [189], [191], [192], [193]. Wykluczono publikację [287] będącą potencjalnym opracowaniem wtórnym ze względu na brak dostępu do całości tekstu.

14.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań pierwotnych w innych bazach naukowych

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dotyczących stosowania retigabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia). W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie całej frazy nie dawało rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy chemicznej (*retigabine lub ezogabine*) oraz/lub nazwy handlowej preparatu (Trobalt®).

Tabela 80. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) stosowania retigabiny (Trobalt®) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 03.03.2012).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
CRD (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>) www.crd.york.ac.uk/crdweb	#1	retigabine OR ezogabine OR trobalt	4
DARE (<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>) www.crd.york.ac.uk/crdweb	#1	retigabine OR ezogabine OR trobalt	2
INAHTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>) www.inahta.org	#1	retigabine OR ezogabine OR trobalt	27
NICE (<i>National Institute for Health Excellence</i>) www.nice.org.uk	#1	retigabine	30
European Medicines Agency (EMA) www.ema.europa.eu	#1	retigabine OR trobalt	165
Food and Drug Administration (FDA)	#1	retigabine OR ezogabine	38

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

www.fda.gov			
Health Canada www.hc-sc.gc.ca	#1	retigabine OR trobalt	0
The Uppsala Monitoring Centre www.who-umc.org	#1	retigabine OR ezogabine OR trobalt	0
U.S. National of Health www.clinicaltrials.gov	#1	retigabine OR ezogabine	13
www.clinicaltrials.com	#1	retigabine OR ezogabine	0
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) www.urpl.gov.pl	#1	retigabina OR trobalt	3
Thomson Micromedex	#1	retigabine OR ezogabine OR trobalt	0
www.gsk-clinicalstudyregister.com	#1	retigabine OR trobalt	27
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	retigabine OR ezogabine OR trobalt	0
Trip Database http://www.tripdatabase.com/	#1	retigabine OR ezogabine OR trobalt	42

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych zidentyfikowano 16 publikacji, które zostały włączone do analizy klinicznej. Zidentyfikowane publikacje dotyczyły uwzględnionych pierwotnych badań klinicznych, porównujących retygabinę względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w analizowanym wskazaniu: [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21] oraz dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa - 3 publikacje [183], [184], [185], dwóch wcześniej odnalezionych opracowań wtórnych [187], [188] oraz czterech poprzednio niezidentyfikowanych opracowań wtórnych [190], [194], [195], [196]. Dodatkowo, zidentyfikowano jednaście badań nieopublikowanych [165]-[176].

14.1.1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – porównania bezpośrednie

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania retygabiny względem wybranych komparatorów w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia).

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 81. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) względem wybranych komparatorów jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(epilepsy OR epilepsies OR epilepsia OR epileptic OR epileptic disorder OR epileptic disorders OR epileptic syndrome OR epileptic seizure OR epileptic seizures OR seizure disorder OR seizure disorders OR comital disease OR single seizure OR single seizures OR convulsive disorder OR convulsive disorders OR convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies OR convulsion)</i>
AND	
Rodzaj interwencji	<i>(D-23129 OR D 23129 OR ezogabine OR N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester OR D 20443 OR D-20443 OR ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride OR retigabine OR GKE-841 OR GW582892X OR Trobalt)</i>
AND	
Komparator (okskarbazepina)	<i>(Timox OR Oxcarbazepine OR Trileptal OR GP 47680 OR Desitin brand of oxcarbazepine OR Novartis brand of oxcarbazepine)</i>
Komparator (tiagabina)	<i>(Gabitril OR NO 329 OR NO-329 OR tiagabine OR NO 328 OR NO-328)</i>
Komparator (gabapentyna)	<i>(Gabapentin OR 1-(aminomethyl)cyclohexaneacetic acid OR Apo-Gabapentin OR Apotex brand of gabapentin OR Pharmascience brand of gabapentin OR Stadapharm brand of gabapentin OR ratiopharm brand of gabapentin OR Novo-Gabapentin OR Novopharm brand of gabapentin OR Warner-Lambert brand of gabapentin OR Pfizer brand of gabapentin OR Aventis brand of gabapentin OR Parke Davis brand of gabapentin OR Hexal brand of gabapentin OR PMS-Gabapentin OR Gabapentin Stada OR Gabapentin-ratiopharm OR Neurontin OR Gabapentin Hexal)</i>
Komparator (lewetiracetam)	<i>(Keppra OR levetiracetam OR etiracetam OR etiracetam OR alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide OR 1 (1 carbamoylpropyl) 2 pyrrolidinone OR ucb L060 OR ucb-L060 OR ucb 6474 OR ucb6474 OR UCB-6474 OR ucb L059 OR ucb-L059 OR lo 59 OR lo59 OR etiracetam, S-isomer OR etiracetam, R-isomer OR UCB Brand of Levetiracetam)</i>
Komparator (lamotrygina)	<i>(lamotrigine OR 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine OR Lamictal OR Lamiktal OR GlaxoSmithKline Brand of Lamotrigine OR Desitin Brand of Lamotrigine OR Glaxo Wellcome Brand of Lamotrigine OR Labileno OR Faes Brand of Lamotrigine OR BW-430C OR Crisomet OR Juste Brand of Lamotrigine)</i>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Komparator (topiramat)	<i>(topiramate OR 2,3-4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate OR Topamax OR Ortho brand of topiramate OR Janssen brand of topiramate OR Cilag brand of topiramate OR Epitomax OR McN 4853 OR McN-4853)</i>
Komparator (wigabatryna)	<i>(vigabatrin OR gamma-Vinyl-GABA OR gamma Vinyl GABA OR gamma-Vinyl-gamma-Aminobutyric Acid OR Acid, gamma-Vinyl-gamma-Aminobutyric OR gamma Vinyl gamma Aminobutyric Acid OR Sabril OR Yamanouchi Brand of Vigabatrin OR Vigabatrin Yamanouchi Brand OR Sabrilex OR Aventis Brand of Vigabatrin OR Vigabatrin Aventis Brand OR Hoechst Brand of Vigabatrin OR Vigabatrin Hoechst Brand)</i>
Komparator (lakoamid)	<i>(Lacosamide OR ADD-234037 OR add234037 OR add 234037 OR Erlosamida OR Erlosamide OR Erlosamidum OR Harkoseride OR Lacosamida OR Lacosamidum OR SPM-927 OR spm 927 OR spm927 OR lacosamide pain OR 2 acetamido n benzyl 3 methoxypropionamide OR 2 acetylamino n benzyl 3 methoxypropanamide OR Vimpat)</i>
Komparator (w celu odnalezienia badań o niższej wiarygodności)	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do rodzaju aktywnego komparatora – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o wszystkich możliwych komparatorach dla przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania pierwotne: Humans, Clinical trials, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase – badania pierwotne: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Retygabina vs okskarbazepina

Tabela 82. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do okskarbazepiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)</i> ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR <i>epilepsy OR epilepsies</i> ²	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)</i> ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR <i>epilepsia</i> ²	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic</i> ²	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> OR 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND disorders</i> ²	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} 'seizure'/exp OR <i>seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> 'seizure'/exp OR <i>seizure AND disorders</i> ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive</i> <i>AND disorders</i> ²	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive</i> <i>AND epilepsies</i> ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} 'convulsion'/exp OR <i>convulsion</i> ²	80 742	233 627	302
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	153 783	250 613	4 130
Interwencja (retygabina)				
#14	<i>(D-23129 OR D 23129)</i> ^{1,3} 'd 23129'/exp OR 'd 23129' OR <i>d AND 23129</i> ²	141	72	1
#15	<i>(ezogabine)</i> ^{1,3} 'ezogabine'/exp OR <i>ezogabine</i> ²	150	492	2
#16	<i>(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester)</i> ^{1,3} 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4-	17	0	0

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<i>fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester</i> ²			
#17	(D 20443 OR D-20443) ^{1,3} d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443' ²	141	527	0
#18	(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride) ^{1,3} 'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride' ²	0	0	0
#19	(retigabine) ^{1,3} 'retigabine'/exp OR retigabine ²	229	513	28
#20	(GKE-841) ^{1,3} 'gke 841'/exp OR 'gke 841' ²	0	491	0
#21	(GW582892X) ^{1,3} 'gw582892x'/exp OR gw582892x ²	0	491	0
#22	(Trobalt) ^{1,3} 'trobalt'/exp OR trobalt ²	1	491	0
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	232	562	29
Komparator (okskarbazepina)				
#24	(Timox) ^{1,3} 'timox'/exp OR timox ²	1 239	6 073	0
#25	(Oxcarbazepine) ^{1,3} 'oxcarbazepine'/exp OR oxcarbazepine ²	1 239	6 171	184
#26	(Trileptal) ^{1,3} 'trileptal'/exp OR trileptal ²	1 242	6 078	14
#27	(GP 47680) ^{1,3} gp AND 47680 ²	1 239	14	2
#28	(Desitin brand of oxcarbazepine OR Novartis brand of oxcarbazepine) ^{1,3} 'desitin'/exp OR desitin AND brand AND of AND (oxcarbazepine'/exp OR oxcarbazepine) OR novartis AND brand AND of AND (oxcarbazepine'/exp OR oxcarbazepine) ²	1 239	6	0
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1 242	6 173	185
Razem				
#30	#23 AND #29	13	102	0
#31	#13 AND #30	9	98	0
#32	#31*	0	2	-
#33	#32^	0	2	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących retygabine z okskarbazepiną, stosowanych jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*) w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu

ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Retygabina vs tiagabina

Tabela 83. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do tiagabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukiwania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)^{1,3}</i> <i>'epilepsy'/exp OR epilepsy OR epilepsies²</i>	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)^{1,3}</i> <i>'epilepsia'/exp OR epilepsia²</i>	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic²</i>	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> <i>OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders²</i>	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)²</i>	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)^{1,3}</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND disorders²</i>	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)^{1,3}</i> <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)^{1,3}</i> <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)²</i>	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)^{1,3}</i> <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive</i> <i>AND disorders²</i>	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)^{1,3}</i> <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive</i> <i>AND epilepsies²</i>	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)^{1,3}</i> <i>'convulsion'/exp OR convulsion²</i>	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</i> <i>OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Interwencja (retygabina)				
#14	<i>(D-23129 OR D 23129)</i> ^{1,3} <i>'d 23129'/exp OR 'd 23129' OR d AND 23129</i> ²	141	72	1
#15	<i>(ezogabine)</i> ^{1,3} <i>'ezogabine'/exp OR ezogabine</i> ²	150	492	2
#16	<i>(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester)</i> ^{1,3} <i>'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'</i> ²	17	0	0
#17	<i>(D 20443 OR D-20443)</i> ^{1,3} <i>d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443'</i> ²	141	527	0
#18	<i>(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride)</i> ^{1,3} <i>'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride'</i> ²	0	0	0
#19	<i>(retigabine)</i> ^{1,3} <i>'retigabine'/exp OR retigabine</i> ²	229	513	28
#20	<i>(GKE-841)</i> ^{1,3} <i>'gke 841'/exp OR 'gke 841'</i> ²	0	491	0
#21	<i>(GW582892X)</i> ^{1,3} <i>'gw582892x'/exp OR gw582892x</i> ²	0	491	0
#22	<i>(Trobalt)</i> ^{1,3} <i>'trobalt'/exp OR trobalt</i> ²	1	491	0
#23	<i>#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22</i>	232	562	29
Komparator (tiagabina)				
#24	<i>(Gabitril)</i> ^{1,3} <i>'gabitril'/exp OR gabitril</i> ²	803	3 142	7
#25	<i>(NO 329 OR NO-329)</i> ^{1,3} <i>no AND 329 OR 'no 329'/exp OR 'no 329'</i> ²	804	15 163	682
#26	<i>(Tiagabine)</i> ^{1,3} <i>'tiagabine'/exp OR tiagabine</i> ²	803	3 209	126
#27	<i>(NO 328 OR NO-328)</i> ^{1,3} <i>no AND 328 OR 'no 328'/exp OR 'no 328'</i> ²	812	12 425	663
#28	<i>#24 OR #25 OR #26 OR #27</i>	813	24 371	1 471
Razem				

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

#29	#23 AND #28	15	91	0
#30	#13 AND #29	11	87	0
#31	#30*	0	2	-
#32	#31^	0	2	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących retygabinę z tiagabiną, stosowanych jako terapie wspomagające (terapia *add-on*) w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym, zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Retygabina vs gabapentyna

Tabela 84. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline*, *Embase*, *Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do gabapentyny jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	(epilepsy OR epilepsies) ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsy OR epilepsies ²	130 894	241 851	3 429
#2	(epilepsia) ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR epilepsia ²	131 301	151 698	1 420
#3	(epileptic) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic ²	134 277	156 504	561
#4	(epileptic disorder OR epileptic disorders) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders ²	131 527	60 325	50
#5	(epileptic syndrome) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome) ²	14 470	26 766	38
#6	(epileptic seizure OR epileptic seizures) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures) ²	132 213	58 737	320
#7	(seizure disorder OR seizure disorders) ^{1,3} 'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR	132 704	91 297	398

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<i>'seizure'/exp OR seizure AND disorders</i> ²			
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND disorders</i> ²	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive AND epilepsies</i> ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} <i>'convulsion'/exp OR convulsion</i> ²	80 742	233 627	302
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	153 783	250 613	4 130
Interwencja (retygabina)				
#14	<i>(D-23129 OR D 23129)</i> ^{1,3} <i>'d 23129'/exp OR 'd 23129' OR d AND 23129</i> ²	141	72	1
#15	<i>(ezogabine)</i> ^{1,3} <i>'ezogabine'/exp OR ezogabine</i> ²	150	492	2
#16	<i>(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester)</i> ^{1,3} <i>'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'</i> ²	17	0	0
#17	<i>(D 20443 OR D-20443)</i> ^{1,3} <i>d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443'</i> ²	141	527	0
#18	<i>(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride)</i> ^{1,3} <i>'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride'</i> ²	0	0	0
#19	<i>(retigabine)</i> ^{1,3} <i>'retigabine'/exp OR retigabine</i> ²	229	513	28
#20	<i>(GKE-841)</i> ^{1,3} <i>'gke 841'/exp OR 'gke 841'</i> ²	0	491	0
#21	<i>(GW582892X)</i> ^{1,3} <i>'gw582892x'/exp OR gw582892x</i> ²	0	491	0
#22	<i>(Trobalt)</i> ^{1,3} <i>'trobalt'/exp OR trobalt</i> ²	1	491	0
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	232	562	29
Komparator (gabapentyna)				
#24	<i>(Gabapentin)</i> ^{1,3}	3 728	17 241	538

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	'gabapentin'/exp OR gabapentin ²			
#25	(1-(aminomethyl)cyclohexaneacetic acid)) ^{1,3} '1 aminomethyl cyclohexaneacetic' AND ('acid'/exp OR acid) ²	29	33	0
#26	(Apo-Gabapentin) ^{1,2,3}	3 835	0	0
#27	(Apotex brand of gabapentin OR Pharmascience brand of gabapentin OR Stadapharm brand of gabapentin OR ratiopharm brand of gabapentin OR Novo-Gabapentin OR Novopharm brand of gabapentin OR Warner-Lambert brand of gabapentin OR Pfizer brand of gabapentin OR Aventis brand of gabapentin OR Parke Davis brand of gabapentin OR Hexal brand of gabapentin) ^{1,3} apotex AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR pharmascience AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR 'stadapharm'/exp OR stadapharm AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR 'ratiopharm'/exp OR ratiopharm AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR 'novo gabapentin' OR novopharm AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR 'warner lambert' AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR pfizer AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR aventis AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR parke AND davis AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR hexal AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) ²	3 835	4	0
#28	(PMS-Gabapentin) ^{1,2,3}	3 835	0	0
#29	(Gabapentin Stada) ^{1,3} 'gabapentin'/exp OR gabapentin AND stada ²	3 835	1	0
#30	(Gabapentin-ratiopharm) ^{1,3} 'Gabapentin-ratiopharm '/exp OR Gabapentin-ratiopharm ²	3 835	0	0
#31	(Neurontin) ^{1,3} 'neurontin'/exp OR neurontin ²	3 843	16 967	46
#32	(Gabapentin Hexal) ^{1,3} 'gabapentin'/exp OR gabapentin AND hexal ²	3 835	1	0
#33	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	3 845	17 348	539
Razem				
#34	#23 AND #33	22	148	0
#35	#13 AND 34	14	134	0
#36	#35*	0	4	-
#37	#36^	0	4	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących retygabinę z gabapentyną, stosowanych jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*) w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Retygabina vs lewetiracetam

Tabela 85. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do lewetiracetamu jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)</i> ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR <i>epilepsy OR epilepsies</i> ²	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)</i> ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR <i>epilepsia</i> ²	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic</i> ²	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> OR 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND disorders</i> ²	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} 'seizure'/exp OR <i>seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> 'seizure'/exp OR <i>seizure AND disorders</i> ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3}	2 509	3 596	46

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND disorders</i> ²			
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive AND epilepsies</i> ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} <i>'convulsion'/exp OR convulsion</i> ²	80 742	233 627	302
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	153 783	250 613	4 130
Interwencja (retigabina)				
#14	<i>(D-23129 OR D 23129)</i> ^{1,3} <i>'d 23129'/exp OR 'd 23129' OR d AND 23129</i> ²	141	72	1
#15	<i>(ezogabine)</i> ^{1,3} <i>'ezogabine'/exp OR ezogabine</i> ²	150	492	2
#16	<i>(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester)</i> ^{1,3} <i>'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'</i> ²	17	0	0
#17	<i>(D 20443 OR D-20443)</i> ^{1,3} <i>d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443'</i> ²	141	527	0
#18	<i>(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride)</i> ^{1,3} <i>'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride'</i> ²	0	0	0
#19	<i>(retigabine)</i> ^{1,3} <i>'retigabine'/exp OR retigabine</i> ²	229	513	28
#20	<i>(GKE-841)</i> ^{1,3} <i>'gke 841'/exp OR 'gke 841'</i> ²	0	491	0
#21	<i>(GW582892X)</i> ^{1,3} <i>'gw582892x'/exp OR gw582892x</i> ²	0	491	0
#22	<i>(Trobalt)</i> ^{1,3} <i>'trobalt'/exp OR trobalt</i> ²	1	491	0
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	232	562	29
Komparator (lewetiracetam)				
#24	<i>(Keppra)</i> ^{1,3} <i>'keppra'/exp OR keppra</i> ²	1 066	6 718	15
#25	<i>(levetiracetam)</i> ^{1,3} <i>'levetiracetam'/exp OR levetiracetam</i> ²	1 605	6 806	209
#26	<i>(etiracetam)</i> ^{1,3} <i>'etiracetam'/exp OR etiracetam</i> ²	1 045	6 712	13
#27	<i>(etiracetam)</i> ^{1,3}	0	6 710	0

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<i>'etirazetam'/exp OR etirazetam²</i>			
#28	<i>(alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide)^{1,3} alpha AND ethyl AND 2 AND oxo AND 1 AND pyrrolidineacetamide²</i>	1 045	2	0
#29	<i>(1 (1 carbamoylpropyl) 2 pyrrolidinone)^{1,3} 1 AND carbamoylpropyl AND 2 AND pyrrolidinone²</i>	0	0	0
#30	<i>(ucb L060 OR ucb-L060)^{1,3} ucb AND I060 OR 'ucb I060'²</i>	1 047	7	0
#31	<i>(ucb 6474 OR ucb6474 OR UCB-6474)^{1,3} ucb AND 6474 OR 'ucb6474'/exp OR ucb6474 OR 'ucb 6474'/exp OR 'ucb 6474'²</i>	1 045	6 711	0
#32	<i>(ucb L059 OR ucb-L059)^{1,3} ucb AND I059 OR 'ucb I059'/exp OR 'ucb I059'²</i>	1 047	6 712	8
#33	<i>(lo 59 OR lo59)^{1,3} lo AND 59 OR 'lo59'/exp OR lo59²</i>	503	8 843	72
#34	<i>(etirazetam, S-isomer)^{1,3} etirazetam, AND 's isomer'²</i>	1 045	0	0
#35	<i>(etirazetam, R-isomer)^{1,3} etirazetam, AND 'r isomer'²</i>	1 045	0	0
#36	<i>(UCB Brand of Levetiracetam)^{1,3} ucb AND brand AND of AND ('levetiracetam'/exp OR levetiracetam)²</i>	1 045	3	0
#37	<i>#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36</i>	2 105	8 946	287
Razem				
#38	<i>#23 AND #37</i>	27	131	0
#39	<i>#13 AND #38</i>	19	123	0
#40	<i>#39*</i>	1	3	-
#41	<i>#40^</i>	1	3	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących retygabinę z levetiracetamem, stosowanych jako terapię wspomagającą (terapia *add-on*), w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Retygabina vs lamotrygina

Tabela 86. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w bezpośrednim porównaniu do lamotryginy jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)^{1,3}</i> <i>'epilepsy'/exp OR epilepsy OR epilepsies²</i>	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)^{1,3}</i> <i>'epilepsia'/exp OR epilepsia²</i>	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic²</i>	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> <i>OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders²</i>	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)²</i>	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)^{1,3}</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND disorders²</i>	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)^{1,3}</i> <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)^{1,3}</i> <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)²</i>	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)^{1,3}</i> <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive</i> <i>AND disorders²</i>	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)^{1,3}</i> <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive</i> <i>AND epilepsies²</i>	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)^{1,3}</i> <i>'convulsion'/exp OR convulsion²</i>	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</i> <i>OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Interwencja (retygabina)				

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

#14	(D-23129 OR D 23129) ^{1,3} 'd 23129'/exp OR 'd 23129' OR d AND 23129 ²	141	72	1
#15	(ezogabine) ^{1,3} 'ezogabine'/exp OR ezogabine ²	150	492	2
#16	(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester) ^{1,3} 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester' ²	17	0	0
#17	(D 20443 OR D-20443) ^{1,3} d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443' ²	141	527	0
#18	(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride) ^{1,3} 'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride' ²	0	0	0
#19	(retigabine) ^{1,3} 'retigabine'/exp OR retigabine ²	229	513	28
#20	(GKE-841) ^{1,3} 'gke 841'/exp OR 'gke 841' ²	0	491	0
#21	(GW582892X) ^{1,3} 'gw582892x'/exp OR gw582892x ²	0	491	0
#22	(Trobalt) ^{1,3} 'trobalt'/exp OR trobalt ²	1	491	0
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	232	562	29
Komparator (lamotrygina)				
#24	(3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine OR 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl) as triazine) ^{1,3} '3,5 diamino 6 2,3 dichlorophenyl as triazine' OR '3,5 diamino 6 2,3 dichlorophenyl' AND as AND ('triazine'/exp OR triazine) ²	15	6	0
#25	(Lamictal OR Lamiktal) ^{1,3} 'lamictal'/exp OR lamictal OR lamiktal ²	3 608	14 635	55
#26	(Labileno) ^{1,3} 'labileno'/exp OR labilno ²	3 606	14 631	0
#27	(BW-430C) ^{1,3} 'bw 430c'/exp OR 'bw 430c' ²	3 606	14 631	0
#28	(Crisomet) ^{1,2,3} 'Crisomet '/exp OR Crisomet ²	3 606	2	0
#29	(Lamotrigine) ^{1,3} 'lamotrigine'/exp OR lamotrigine ²	3 606	14 911	556

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

#30	<i>(GlaxoSmithKline Brand of Lamotrigine OR Desitin Brand of Lamotrigine OR Glaxo Wellcome Brand of Lamotrigine OR Faes Brand of Lamotrigine OR Juste Brand of Lamotrigine)^{1,3} glaxosmithkline AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) OR 'desitin'/exp OR desitin AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) OR glaxo AND wellcome AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) OR faes AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) OR juste AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine)²</i>	3 606	0	0
#31	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR#29 OR #30	3 608	14 912	567
Razem				
#32	#23 AND #31	27	152	2
#33	#13 AND #32	15	134	1
#34	#33*	0	5	-
#35	#34^	0	5	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących retygabinę z lamotryginą, stosowanych jako terapie wspomagające (tzw. terapia *add-on*), w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym, zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Retygabina vs topiramát

Tabela 87. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w porównaniu bezpośrednim do topiramatu jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsy OR epilepsies²</i>	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)^{1,3} 'epilepsia'/exp OR epilepsia²</i>	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)^{1,3}</i>	134 277	156 504	561

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<i>'epileptic'/exp OR epileptic</i> ²			
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> <i>OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders</i> ²	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} <i>'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND disorders</i> ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive</i> <i>AND disorders</i> ²	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive</i> <i>AND epilepsies</i> ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} <i>'convulsion'/exp OR convulsion</i> ²	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</i> <i>OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Interwencja (retygabina)				
#14	<i>(D-23129 OR D 23129)</i> ^{1,3} <i>'d 23129'/exp OR 'd 23129' OR d AND 23129</i> ²	141	72	1
#15	<i>(ezogabine)</i> ^{1,3} <i>'ezogabine'/exp OR ezogabine</i> ²	150	492	2
#16	<i>(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester)</i> ^{1,3} <i>'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'</i> ²	17	0	0
#17	<i>(D 20443 OR D-20443)</i> ^{1,3} <i>d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443'</i> ²	141	527	0
#18	<i>(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride)</i> ^{1,3} <i>'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate</i>	0	0	0

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>hydrochloride</i> ²			
#19	<i>(retigabine)</i> ^{1,3} 'retigabine'/exp OR retigabine ²	229	513	28
#20	<i>(GKE-841)</i> ^{1,3} 'gke 841'/exp OR 'gke 841' ²	0	491	0
#21	<i>(GW582892X)</i> ^{1,3} 'gw582892x'/exp OR gw582892x ²	0	491	0
#22	<i>(Trobalt)</i> ^{1,3} 'trobalt'/exp OR trobalt ²	1	491	0
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	232	562	29
Komparator (topiramat)				
#24	<i>(2,3-4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate)</i> ^{1,3} '2,3 4,5 bis o 1 methylethylidene beta d fructopyranose' AND sulfamate ²	0	1	2
#25	<i>(Topamax)</i> ^{1,3} 'topamax'/exp OR topamax ²	2 876	11 946	5
#26	<i>(Epitomax)</i> ^{1,3} 'epitomax'/exp OR epitomax ²	2 872	11 941	0
#27	<i>(McN 4853 OR McN-4853)</i> ^{1,3} mcn AND 4853 OR 'mcn 4853'/exp OR 'mcn 4853' ²	2 872	11 940	0
#28	<i>(Topiramate)</i> ^{1,3} 'topiramate'/exp OR topiramate ²	2 872	12 202	448
#29	<i>(Ortho brand of topiramate OR Janssen brand of topiramate OR Cilag brand of topiramate)</i> ^{1,3} ortho AND brand AND of AND ('topiramate'/exp OR topiramate) OR janssen AND brand AND of AND (topiramate'/exp OR topiramate) OR cilag AND brand AND of AND ('topiramate'/exp OR topiramate) ²	2 872	16	0
#30	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	2 876	12 207	449
Razem				
#31	#23 AND #30	16	119	0
#32	#13 AND #31	13	117	0
#33	#32*	0	3	-
#34	#33^	0	3	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących retygabinę z topiramatem, stosowanych jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*), w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym, zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Retygabina vs wigabatryna

Tabela 88. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w porównaniu bezpośrednim do wigabatryny jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukiwania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)</i> ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR <i>epilepsy OR epilepsies</i> ²	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)</i> ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR <i>epilepsia</i> ²	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic</i> ²	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> OR 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND disorders</i> ²	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} 'seizure'/exp OR <i>seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> 'seizure'/exp OR <i>seizure AND disorders</i> ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3}	2 509	3 596	46

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND disorders</i> ²			
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive AND epilepsies</i> ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} <i>'convulsion'/exp OR convulsion</i> ²	80 742	233 627	302
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	153 783	250 613	4 130
Interwencja (retygabina)				
#14	<i>(D-23129 OR D 23129)</i> ^{1,3} <i>'d 23129'/exp OR 'd 23129' OR d AND 23129</i> ²	141	72	1
#15	<i>(ezogabine)</i> ^{1,3} <i>'ezogabine'/exp OR ezogabine</i> ²	150	492	2
#16	<i>(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester)</i> ^{1,3} <i>'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'</i> ²	17	0	0
#17	<i>(D 20443 OR D-20443)</i> ^{1,3} <i>d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443'</i> ²	141	527	0
#18	<i>(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride)</i> ^{1,3} <i>'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride'</i> ²	0	0	0
#19	<i>(retigabine)</i> ^{1,3} <i>'retigabine'/exp OR retigabine</i> ²	229	513	28
#20	<i>(GKE-841)</i> ^{1,3} <i>'gke 841'/exp OR 'gke 841'</i> ²	0	491	0
#21	<i>(GW582892X)</i> ^{1,3} <i>'gw582892x'/exp OR gw582892x</i> ²	0	491	0
#22	<i>(Trobalt)</i> ^{1,3} <i>'trobalt'/exp OR trobalt</i> ²	1	491	0
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	232	562	29
Komparator (wigabatryna)				
#24	<i>(gamma-Vinyl-GABA OR gamma Vinyl GABA)</i> ^{1,3} <i>'gamma vinyl gaba'/exp OR 'gamma vinyl gaba' OR gamma AND ('vinyl'/exp OR vinyl) AND ('gaba'/exp OR gaba)</i> ²	1 931	460	46
#25	<i>(gamma-Vinyl-gamma-Aminobutyric Acid OR Acid, gamma-Vinyl-gamma-Aminobutyric OR gamma Vinyl gamma Aminobutyric Acid)</i> ^{1,3} <i>'gamma vinyl gamma aminobutyric' AND ('acid'/exp OR acid)</i>	1 913	122	12

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<i>OR acid, AND 'gamma vinyl gamma aminobutyric' OR gamma AND ('vinyl'/exp OR vinyl) AND gamma AND aminobutyric AND ('acid'/exp OR acid)²</i>			
#26	<i>(Sabril)^{1,3} 'sabil'/exp OR sabil²</i>	1 833	5 911	9
#27	<i>(Sabrillex)^{1,3} 'sabillex'/exp OR sabillex²</i>	1 833	5 910	0
#28	<i>(Vigabatrin)^{1,3} 'vigabatrin'/exp OR vigabatrin²</i>	1 833	6 041	241
#29	<i>(Yamanouchi Brand of Vigabatrin OR Vigabatrin Yamanouchi Brand OR Aventis Brand of Vigabatrin OR Vigabatrin Aventis Brand OR Hoechst Brand of Vigabatrin OR Vigabatrin Hoechst Brand)^{1,3} yamanouchi AND brand AND of AND ('vigabatrin'/exp OR vigabatrin) OR 'vigabatrin'/exp OR vigabatrin AND yamanouchi AND brand OR aventis AND brand AND of AND ('vigabatrin'/exp OR vigabatrin) OR 'vigabatrin'/exp OR vigabatrin AND aventis AND brand OR hoechst AND brand AND of AND ('vigabatrin'/exp OR vigabatrin) OR 'vigabatrin'/exp OR vigabatrin AND hoechst AND brand²</i>	1 833	0	0
#30	<i>#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29</i>	1 913	6 064	245
Razem				
#31	<i>#23 AND #30</i>	14	93	0
#32	<i>#13 AND #31</i>	12	91	0
#33	<i>#32*</i>	0	2	-
#34	<i>#33[^]</i>	0	2	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

[^] publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących retygabinę z wigabatryną, stosowanych jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*), w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Retygabina vs lakozamid

Tabela 89. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny w porównaniu bezpośrednim do lakozamidu jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)^{1,3}</i> <i>'epilepsy'/exp OR epilepsy OR epilepsies²</i>	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)^{1,3}</i> <i>'epilepsia'/exp OR epilepsia²</i>	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic²</i>	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> <i>OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders²</i>	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)²</i>	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)^{1,3}</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND disorders²</i>	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)^{1,3}</i> <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)^{1,3}</i> <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)²</i>	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)^{1,3}</i> <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive</i> <i>AND disorders²</i>	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)^{1,3}</i> <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive</i> <i>AND epilepsies²</i>	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)^{1,3}</i> <i>'convulsion'/exp OR convulsion²</i>	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</i> <i>OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Interwencja (retygabina)				

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

#14	(D-23129 OR D 23129) ^{1,3} 'd 23129'/exp OR 'd 23129' OR d AND 23129 ²	141	72	1
#15	(ezogabine) ^{1,3} 'ezogabine'/exp OR ezogabine ²	150	492	2
#16	(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester) ^{1,3} 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester' ²	17	0	0
#17	(D 20443 OR D-20443) ^{1,3} d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443' ²	141	527	0
#18	(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride) ^{1,3} 'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride' ²	0	0	0
#19	(retigabine) ^{1,3} 'retigabine'/exp OR retigabine ²	229	513	28
#20	(GKE-841) ^{1,3} 'gke 841'/exp OR 'gke 841' ²	0	491	0
#21	(GW582892X) ^{1,3} 'gw582892x'/exp OR gw582892x ²	0	491	0
#22	(Trobalt) ^{1,3} 'trobalt'/exp OR trobalt ²	1	491	0
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	232	562	29
Komparator (lacosamid)				
#24	(Lacosamide) ^{1,3} 'lacosamide'/exp OR lacosamide ²	200	691	33
#25	(ADD-234037 OR add234037 OR add 234037) ^{1,3} 'add 234037'/exp OR 'add 234037' OR 'add234037'/exp OR add234037 OR add AND 234037 ²	6	13	0
#26	(Erloramida OR Erloramide OR Erloramidum) ^{1,3} erloramida OR 'erloramide'/exp OR erloramide OR erloramidum ²	0	673	0
#27	(Harkoseride) ^{1,3} 'harkoseride'/exp OR harkoseride ²	11	668	0
#28	(Lacosamida OR Lacosamidum) ^{1,3} 'Lacosamida '/exp OR Lacosamida OR Lacosamida ²	0	6	0
#29	(SPM-927 OR spm 927 OR spm927) ^{1,3} 'spm 927'/exp OR 'spm 927' OR spm AND 927 OR 'spm927'/exp OR spm927 ²	9	673	4

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

#30	<i>(lacosamide pain)</i> ^{1,3} <i>'lacosamide'/exp OR lacosamide AND ('pain'/exp OR pain)</i> ²	37	276	9
#31	<i>(2 acetamido n benzyl 3 methoxypropionamide OR 2 acetylamino n benzyl 3 methoxypropanamide)</i> ^{1,3} <i>2 AND acetamido AND n AND benzyl AND 3 AND methoxypropionamide OR 2 AND acetylamino AND n AND benzyl AND 3 AND methoxypropanamide</i> ²	14	2	0
#32	<i>(Vimpat)</i> ^{1,3} <i>'vimpat'/exp OR vimpat</i> ²	200	668	0
#33	<i>#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32</i>	215	701	37
Razem				
#34	<i>#23 AND #33</i>	25	92	0
#35	<i>#13 AND #34</i>	20	88	0
#36	<i>#35*</i>	0	6	-
#37	<i>#36^</i>	0	6	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących retygabinę z lacosamidem, stosowanych jako terapie wspomagające (tzw. terapia *add-on*), w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – porównania pośrednie

Retygabina

Tabela 90. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)</i> ^{1,3} <i>'epilepsy'/exp OR epilepsy OR epilepsies</i> ²	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)</i> ^{1,3} <i>'epilepsia'/exp OR epilepsia</i> ²	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic</i> ²	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> <i>OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders</i> ²	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} <i>'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND disorders</i> ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive</i> <i>AND disorders</i> ²	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsies) OR convulsive</i> <i>AND epilepsies</i> ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3}	80 742	233 627	302

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>'convulsion'/exp OR convulsion²</i>			
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Interwencja (retygabina)				
#14	<i>(D-23129 OR D 23129)^{1,3} 'd 23129'/exp OR 'd 23129' OR d AND 23129²</i>	141	72	1
#15	<i>(ezogabine)^{1,3} 'ezogabine'/exp OR ezogabine²</i>	150	492	2
#16	<i>(N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester)^{1,3} 'n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'/exp OR 'n-(2-amino-4-(4- fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester'²</i>	17	0	0
#17	<i>(D 20443 OR D-20443)^{1,3} d AND 20443 OR 'd 20443'/exp OR 'd 20443'²</i>	141	527	0
#18	<i>(ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride)^{1,3} 'ethyl n-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride'²</i>	0	0	0
#19	<i>(retigabine)^{1,3} 'retigabine'/exp OR retigabine²</i>	229	513	28
#20	<i>(GKE-841)^{1,3} 'gke 841'/exp OR 'gke 841'²</i>	0	491	0
#21	<i>(GW582892X)^{1,3} 'gw582892x'/exp OR gw582892x²</i>	0	491	0
#22	<i>(Trobalt)^{1,3} 'trobalt'/exp OR trobalt²</i>	1	491	0
#23	<i>#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22</i>	232	562	29
Razem				
#24	<i>#13 AND #23</i>	102	340	25
#25	<i>#24*</i>	6	10	-
#26	<i>#25^</i>	6	9	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 pierwotne, randomizowane badania kliniczne porównujące retygabinę, stosowaną jako terapię wspomagającą (terapię *add-on*), względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (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 stosowany lek w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia) [1]-[3], [4]-[5], [6]-[8], [9]-[14]. Aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jest zatem jedynym wspólnym komparatorem, który może zostać wykorzystany do porównania pośredniego, dlatego też zdecydowano, że w przypadku substancji wybranych na aktywne komparatory do porównania z retygabiną (okskarbazepina, gabapentyna, tiagabina, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid) przeszukanie medycznych baz danych zostanie ograniczone do badań porównujących te substancje aktywne właśnie z aktywnym placebo jako wspólnym komparatorem.

Okskarbazepina vs aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie)

Tabela 91. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline*, *Embase*, *Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)</i> ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsys OR epilepsies ²	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)</i> ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR epilepsia ²	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic ²	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders ²	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome) ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3}	132 213	58 737	320

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures) ²			
#7	(seizure disorder OR seizure disorders) ^{1,3} 'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'seizure'/exp OR seizure AND disorders ²	132 704	91 297	398
#8	(comitial disease) ^{1,3} comitial AND ('disease'/exp OR disease) ²	3	49	0
#9	(single seizure OR single seizures) ^{1,3} single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND 'seizures'/exp OR seizures ²	132 248	40 812	293
#10	(convulsive disorder OR convulsive disorders) ^{1,3} convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND disorders ²	2 509	3 596	46
#11	(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies) ^{1,3} convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive AND epilepsies ²	4 420	210	30
#12	(convulsion) ^{1,3} 'convulsion'/exp OR convulsion ²	80 742	233 627	302
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	153 783	250 613	4 130
Komparator (okskarbazepina)				
#14	(Timox) ^{1,3} 'Timox'/exp OR Timox ²	1 239	6 073	0
#15	(Oxcarbazepine) ^{1,2,3} 'Oxcarbazepine /exp OR Oxcarbazepine ²	1 239	6 171	184
#16	(Trileptal) ^{1,2,3} 'Trileptal /exp OR Trileptal ²	1 242	6 078	14
#17	(GP 47680) ^{1,3} gp AND 47680 ²	1 239	14	2
#18	(Desitin brand of oxcarbazepine OR Novartis brand of oxcarbazepine) ^{1,3} 'desitin'/exp OR desitin AND brand AND of AND (oxcarbazepine'/exp OR oxcarbazepine) OR novartis AND brand AND of AND ('oxcarbazepine'/exp OR oxcarbazepine) ²	1 239	6	0
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 242	6 173	185
Wspólny komparator – aktywne placebo				
#20	(Placebo) ^{1,3} 'Placebo /exp OR Placebo ²	153 049	281 882	126 327
Razem				
#21	#19 AND #20	89	749	48
#22	#13 AND #21	50	473	26
#23	#22*	22	113	-
#24	#23^	22	107	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne, randomizowane badanie kliniczne porównujące okskarbazepinę, stosowaną jako terapię wspomagającą (tzw. terapię *add-on*), względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia) [22].

Tiagabina vs aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie)

Tabela 92. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tiagabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)</i> ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR <i>epilepsy OR epilepsies</i> ²	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)</i> ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR <i>epilepsia</i> ²	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic</i> ²	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)</i> OR 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND disorders</i> ²	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> 'epileptic'/exp OR <i>epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} 'seizure'/exp OR <i>seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> 'seizure'/exp OR <i>seizure AND disorders</i> ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} comitial AND <i>('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} single AND <i>('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3} convulsive AND <i>('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive</i>	2 509	3 596	46

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>AND disorders</i> ²			
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive AND epilepsies</i> ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} <i>'convulsion'/exp OR convulsion</i> ²	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Komparator (tiagabina)				
#14	<i>(Gabitril)</i> ^{1,3} <i>'Gabitril'/exp OR Gabitril</i> ²	803	3 142	7
#15	<i>(NO 329 OR NO-329)</i> ^{1,3} <i>no AND 329 OR 'no 329'/exp OR 'no 329'</i> ²	804	15 163	682
#16	<i>(Tiagabine)</i> ^{1,3} <i>'Tiagabine'/exp OR Tiagabine</i> ²	803	3 209	126
#17	<i>(NO 328 OR NO-328)</i> ^{1,3} <i>no AND 328 OR 'no 328'/exp OR 'no 328'</i> ²	812	12 425	663
#18	<i>#14 OR #15 OR #16 OR #17</i>	813	24 371	1 471
Wspólny komparator – aktywne placebo				
#19	<i>(Placebo)</i> ^{1,3} <i>'Placebo'/exp OR Placebo</i> ²	153 049	281 882	126 327
Razem				
#20	<i>#18 AND #19</i>	96	1 105	395
#21	<i>#13 AND #20</i>	58	343	26
#22	<i>#21*</i>	22	74	-
#23	<i>#22^</i>	22	60	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 8 pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych opisanych w: 14 pełnotekstowych publikacjach oraz w abstraktach konferencyjnych, w których porównywano tiagabinę, stosowaną jako terapię wspomagającą (tzw. terapię *add-on*), względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia): [23], [24]-[25], [26]-[29], [30]-[31], [32], [33], [34]-[35], [36].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Gabapentyna vs aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie)

Tabela 93. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukiwania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3/#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)</i> ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsies ²	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)</i> ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR epilepsia ²	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic ²	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders ²	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome) ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures) ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} 'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'seizure'/exp OR seizure AND disorders ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} comitial AND ('disease'/exp OR disease) ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND 'seizures'/exp OR seizures ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3} convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND disorders ²	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsies) OR convulsive AND epilepsies ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} 'convulsion'/exp OR convulsion ²	80 742	233 627	302
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	153 783	250 613	4 130
Komparator (gabapentyna)				
#14	<i>(Gabapentin)</i> ^{1,3} 'Gabapentin '/exp OR Gabapentin ²	3 728	17 241	538
#15	<i>(1-(aminomethyl)cyclohexaneacetic acid)</i> ^{1,3} '1 aminomethyl cyclohexaneacetic' AND ('acid'/exp OR acid) ²	29	33	0

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

#16	(Apo-Gabapentin) ^{1,3} 'Apo-Gabapentin'/exp OR Apo-Gabapentin ²	3 835	0	0
#17	(Apotex brand of gabapentin OR Pharmascience brand of gabapentin OR Stadapharm brand of gabapentin OR ratiopharm brand of gabapentin OR Novo-Gabapentin OR Novopharm brand of gabapentin OR Warner-Lambert brand of gabapentin OR Pfizer brand of gabapentin OR Aventis brand of gabapentin OR Parke Davis brand of gabapentin OR Hexal brand of gabapentin) ^{1,3} apotex AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR pharmascience AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR 'stadapharm'/exp OR stadapharm AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR 'ratiopharm'/exp OR ratiopharm AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR 'novo gabapentin' OR novopharm AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR 'warner lambert' AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR pfizer AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR aventis AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR parke AND davis AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) OR hexal AND brand AND of AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) ²	3 835	4	0
#18	(PMS-Gabapentin) ^{1,3} 'PMS-Gabapentin '/exp OR PMS-Gabapentin ²	3 835	0	0
#19	(Gabapentin Stada) ^{1,3} 'gabapentin'/exp OR gabapentin AND stada ²	3 835	1	0
#20	(Gabapentin-ratiopharm) ^{1,3} 'Gabapentin-ratiopharm '/exp OR Gabapentin-ratiopharm ²	3 835	0	0
#21	(Neurontin) ^{1,3} 'Neurontin '/exp OR Neurontin ²	3 843	16 967	46
#22	(Gabapentin Hexal) ^{1,3} 'gabapentin'/exp OR gabapentin AND hexal ²	3 835	1	0
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	3 845	17 348	539
Wspólny komparator – aktywne placebo				
#24	(Placebo) ^{1,3} 'Placebo '/exp OR Placebo ²	153 049	281 882	126 327
Razem				
#25	#23 AND #24	512	2 632	294
#26	#13 AND #25	88	698	41
#27	#26*	39	157	-
#28	#27^	37	151	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 8 pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych opisanych w: 9 pełnotekstowych publikacjach oraz w abstraktach konferencyjnych, w których porównywano gabapentynę, stosowaną jako terapię wspomagającą (terapię *add-on*), względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia terapii): [37], [38]-[39], [40], [41], [42], [43], [44], [45].

Lewetiracetam vs aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie)

Tabela 94. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetiracetamu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	<i>(epilepsy OR epilepsies)</i> ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsies ²	130 894	241 851	3 429
#2	<i>(epilepsia)</i> ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR epilepsia ²	131 301	151 698	1 420
#3	<i>(epileptic)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic ²	134 277	156 504	561
#4	<i>(epileptic disorder OR epileptic disorders)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders ²	131 527	60 325	50
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome) ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures) ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} 'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'seizure'/exp OR seizure AND disorders ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} comitial AND ('disease'/exp OR disease) ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3}	132 248	40 812	293

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND ('seizures'/exp OR seizures)²</i>			
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)^{1,3} convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND disorders²</i>	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)^{1,3} convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive AND epilepsies²</i>	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)^{1,3} 'convulsion'/exp OR convulsion²</i>	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Komparator (lewetiracetam)				
#14	<i>(Keppra)^{1,3} 'Keppra '/exp OR Keppra²</i>	1 066	6 718	15
#15	<i>(levetiracetam)^{1,3} 'levetiracetam'/exp OR levetiracetam²</i>	1 605	6 806	209
#16	<i>(etiracetam)^{1,3} 'etiracetam '/exp OR etiracetam²</i>	1 045	6 712	13
#17	<i>(etiracetam)^{1,3} 'etiracetam '/exp OR etiracetam²</i>	0	6 710	0
#18	<i>(alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide)^{1,3} alpha AND ethyl AND 2 AND oxo AND 1 AND pyrrolidineacetamide²</i>	1 045	2	0
#19	<i>(1 (1 carbamoylpropyl) 2 pyrrolidinone)^{1,3} 1 AND carbamoylpropyl AND 2 AND pyrrolidinone²</i>	0	0	0
#20	<i>(ucb L060 OR ucb-L060)^{1,3} ucb AND l060 OR 'ucb l060'²</i>	1 047	7	0
#21	<i>(ucb 6474 OR ucb6474 OR UCB-6474)^{1,3} ucb AND 6474 OR 'ucb6474'/exp OR ucb6474 OR 'ucb 6474'/exp OR 'ucb 6474'²</i>	1 045	6 711	0
#22	<i>(ucb L059 OR ucb-L059)^{1,3} ucb AND l059 OR 'ucb l059'/exp OR 'ucb l059'²</i>	1 047	6 712	8
#23	<i>(lo 59 OR lo59)^{1,3} lo AND 59 OR 'lo59'/exp OR lo59²</i>	503	8 843	72
#24	<i>(etiracetam, S-isomer)^{1,3} etiracetam, AND 's isomer'²</i>	1 045	0	0
#25	<i>(etiracetam, R-isomer)^{1,3} etiracetam, AND 'r isomer'²</i>	1 045	0	0
#26	<i>(UCB Brand of Levetiracetam)^{1,3} ucb AND brand AND of AND ('levetiracetam'/exp OR levetiracetam)²</i>	1 045	3	0

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

#27	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2 105	8 946	287
Wspólny komparator – aktywne placebo				
#28	(Placebo) ^{1,3} 'Placebo /exp OR Placebo ²	153 049	281 882	126 327
Razem				
#29	#27 AND #28	185	846	112
#30	#13 AND #29	119	581	64
#31	#30*	65	154	-
#32	#31^	64	122	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 13 pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych opisanych w: 18 pełnotekstowych publikacjach oraz w abstraktach konferencyjnych, w których porównywano lewetiracetam, stosowany jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*), względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia): [46], [47], [48], [49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[57], [58]-[59], [60], [63], [64]-[65].

Lamotrygina vs aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie)

Tabela 95. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lamotryginy w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	(epilepsy OR epilepsies) ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsy OR epilepsies ²	130 894	241 851	3 429
#2	(epilepsia) ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR epilepsia ²	131 301	151 698	1 420
#3	(epileptic) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic ²	134 277	156 504	561
#4	(epileptic disorder OR epileptic disorders) ^{1,3}	131 527	60 325	50

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders</i> ²			
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} <i>'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'seizure'/exp OR seizure AND disorders</i> ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND disorders</i> ²	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive AND epilepsies</i> ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} <i>'convulsion'/exp OR convulsion</i> ²	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Komparator (lamotrygina)				
#14	<i>(3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine OR 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl) as triazine)</i> ^{1,3} <i>'3,5 diamino 6 2,3 dichlorophenyl as triazine' OR '3,5 diamino 6 2,3 dichlorophenyl' AND as AND ('triazine'/exp OR triazine)</i> ²	15	6	0
#15	<i>(Lamictal OR Lamiktal)</i> ^{1,3} <i>'lamictal'/exp OR lamictal OR lamiktal</i> ²	3 608	14 635	55
#16	<i>(Labileno)</i> ^{1,3} <i>'Labileno '/exp OR Labileno</i> ²	3 606	14 631	0
#17	<i>(BW-430C)</i> ^{1,3} <i>'BW-430C /exp OR BW-430C</i> ²	3 606	14 631	0
#18	<i>(Crisomet)</i> ^{1,3} <i>'Crisomet '/exp OR Crisomet</i> ²	3 606	2	0
#19	<i>(Lamotrigine)</i> ^{1,3} <i>'Lamotrigine '/exp OR Lamotrigine</i> ²	3 606	14 911	556
#20	<i>(GlaxoSmithKline Brand of Lamotrigine OR Desitin Brand of Lamotrigine OR Glaxo Wellcome Brand of Lamotrigine OR Faes Brand of Lamotrigine OR Juste Brand of Lamotrigine)</i> ^{1,3} <i>glaxosmithkline AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) OR 'desitin'/exp OR desitin AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) OR glaxo AND wellcome AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) OR faes AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) OR juste AND brand AND of</i>	3 606	0	0

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) ²			
#21	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	3 608	14 912	567
Wspólny komparator – aktywne placebo				
#22	(Placebo) ^{1,3} 'Placebo '/exp OR Placebo ²	153 049	281 882	126 327
Razem				
#23	#21 AND #22	357	1 952	212
#24	#13 AND #23	118	851	85
#25	#24*	59	220	-
#26	#25^	58	170	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 25 pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych opisanych w: 40 pełnotekstowych publikacjach oraz w abstraktach konferencyjnych, w których porównywano lamotryginę, stosowaną jako terapię wspomagającą (terapię *add-on*), względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia): [66], [67]-[68], [69]-[72], [73]-[74], [75]-[76], [77], [78], [79], [80], [81]-[82], [83]-[84], [85]-[90], [91], [92]-[93], [94], [95], [96]-[97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105].

Topiramát vs aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie)

Tabela 96. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline*, *Embase*, *Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	(epilepsy OR epilepsies) ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsies ²	130 894	241 851	3 429
#2	(epilepsia) ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR epilepsia ²	131 301	151 698	1 420
#3	(epileptic) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic ²	134 277	156 504	561
#4	(epileptic disorder OR epileptic disorders) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder)	131 527	60 325	50

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders</i> ²			
#5	<i>(epileptic syndrome)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)</i> ^{1,3} <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)</i> ^{1,3} <i>'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'seizure'/exp OR seizure AND disorders</i> ²	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)</i> ^{1,3} <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)</i> ^{1,3} <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND ('seizures'/exp OR seizures)</i> ²	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND disorders</i> ²	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)</i> ^{1,3} <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive AND epilepsies</i> ²	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)</i> ^{1,3} <i>'convulsion'/exp OR convulsion</i> ²	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Komparator (topiramat)				
#14	<i>(2,3-4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate)</i> ^{1,3} <i>'2,3 4,5 bis o 1 methylethylidene beta d fructopyranose' AND sulfamate</i> ²	0	1	2
#15	<i>(Topamax)</i> ^{1,3} <i>'Topamax '/exp OR Topamax</i> ²	2 876	11 946	5
#16	<i>(Epitomax)</i> ^{1,3} <i>'Epitomax '/exp OR Epitomax</i> ²	2 872	11 941	0
#17	<i>(McN 4853 OR McN-4853)</i> ^{1,3} <i>mcn AND 4853 OR 'mcn 4853'/exp OR 'mcn 4853'</i> ²	2 872	11 940	0
#18	<i>(Topiramate)</i> ^{1,3} <i>'Topiramate'/exp OR Topiramate</i> ²	2 872	12 202	448
#19	<i>(Ortho brand of topiramate OR Janssen brand of topiramate OR Cilag brand of topiramate)</i> ^{1,3} <i>ortho AND brand AND of AND ('topiramate'/exp OR topiramate) OR janssen AND brand AND of AND ('topiramate'/exp OR topiramate) OR cilag AND brand AND of AND ('topiramate'/exp OR topiramate)</i> ²	2 872	16	0
#20	<i>#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19</i>	2 876	12 207	449
Wspólny komparator – aktywne placebo				

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

#21	(Placebo) ^{1,3} 'Placebo /exp OR Placebo ²	153 049	281 882	126 327
Razem				
#22	#20 AND #21	362	2 024	188
#23	#13 AND #22	114	823	54
#24	#23*	51	189	-
#25	#24^	51	182	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 16 pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych opisanych w: 25 pełnotekstowych publikacjach oraz w abstraktach konferencyjnych, w których porównywano topiramát, stosowany jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*), względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia): [106]-[107], [108]-[109], [110]-[111], [112], [113]-[114], [115], [116]-[117], [118]-[119], [120]-[122], [123], [124]-[125], [126], [127], [128], [129], [130].

Wigabatryna vs aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie)

Tabela 97. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukiwania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	(epilepsy OR epilepsies) ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsys OR epilepsies ²	130 894	241 851	3 429
#2	(epilepsia) ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR epilepsia ²	131 301	151 698	1 420
#3	(epileptic) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic ²	134 277	156 504	561
#4	(epileptic disorder OR epileptic disorders) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders ²	131 527	60 325	50
#5	(epileptic syndrome) ^{1,3}	14 470	26 766	38

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome) ²</i>			
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures) ^{1,3}</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR</i> <i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures) ²</i>	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders) ^{1,3}</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR</i> <i>'seizure'/exp OR seizure AND disorders ²</i>	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease) ^{1,3}</i> <i>comitial AND ('disease'/exp OR disease) ²</i>	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures) ^{1,3}</i> <i>single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND</i> <i>('seizures'/exp OR seizures) ²</i>	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders) ^{1,3}</i> <i>convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive</i> <i>AND disorders ²</i>	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies) ^{1,3}</i> <i>convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive</i> <i>AND epilepsies ²</i>	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion) ^{1,3}</i> <i>'convulsion'/exp OR convulsion ²</i>	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</i> <i>OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Komparator (wigabatryna)				
#14	<i>(gamma-Vinyl-GABA OR gamma Vinyl GABA) ^{1,3}</i> <i>'gamma vinyl gaba'/exp OR 'gamma vinyl gaba' OR gamma</i> <i>AND ('vinyl'/exp OR vinyl) AND ('gaba'/exp OR gaba) ²</i>	1 931	460	46
#15	<i>(gamma-Vinyl-gamma-Aminobutyric Acid OR Acid, gamma-</i> <i>Vinyl-gamma-Aminobutyric OR gamma Vinyl gamma</i> <i>Aminobutyric Acid) ^{1,3}</i> <i>'gamma vinyl gamma aminobutyric' AND ('acid'/exp OR acid)</i> <i>OR acid, AND 'gamma vinyl gamma aminobutyric' OR gamma</i> <i>AND ('vinyl'/exp OR vinyl) AND gamma AND aminobutyric AND</i> <i>('acid'/exp OR acid) ²</i>	1 913	122	12
#16	<i>(Sabril) ^{1,3}</i> <i>' Sabril '/exp OR Sabril ²</i>	1 833	5 911	9
#17	<i>(Sabrilex) ^{1,3}</i> <i>' Sabrilex '/exp OR Sabrilex ²</i>	1 833	5 910	0
#18	<i>(Vigabatrin) ^{1,3}</i> <i>' Vigabatrin '/exp OR Vigabatrin ²</i>	1 833	6 041	241
#19	<i>(Yamanouchi Brand of Vigabatrin OR Vigabatrin Yamanouchi</i> <i>Brand OR Aventis Brand of Vigabatrin OR Vigabatrin Aventis</i> <i>Brand OR Hoechst Brand of Vigabatrin OR Vigabatrin Hoechst</i> <i>Brand) ^{1,3}</i> <i>yamanouchi AND brand AND of AND ('vigabatrin'/exp OR</i> <i>vigabatrin) OR 'vigabatrin'/exp OR vigabatrin AND yamanouchi</i> <i>AND brand OR aventis AND brand AND of AND</i> <i>('vigabatrin'/exp OR vigabatrin) OR 'vigabatrin'/exp OR</i> <i>vigabatrin AND aventis AND brand OR hoechst AND brand</i> <i>AND of AND ('vigabatrin'/exp OR vigabatrin) OR</i>	1 833	0	0

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	'vigabatin'/exp OR vigabatin AND hoechst AND brand ²			
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1 913	6 064	245
Wspólny komparator – aktywne placebo				
#21	(Placebo) ^{1,3} 'Placebo '/exp OR Placebo ²	153 049	281 882	126 327
Razem				
#22	#20 AND #21	114	503	80
#23	#13 AND #22	88	397	63
#24	#23*	52	101	-
#25	#24^	51	95	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 22 pierwotne, randomizowane badania kliniczne opisane w: 30 pełnotekstowych publikacjach oraz w abstraktach konferencyjnych, w których porównywano wigabatrynę, stosowaną jako terapię wspomagającą (tzw. terapię *add-on*), względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia): [132], [134], [135], [136], [137] i [139], [138], [140], [141]-[143], [144], [145]-[146], [147]-[148], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158]-[159], [160], [161].

Lakozamid vs aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie)

Tabela 98. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline*, *Embase*, *Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagających (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – porównanie pośrednie (data wyszukania: 02.03.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	(epilepsy OR epilepsies) ^{1,3} 'epilepsy'/exp OR epilepsys OR epilepsies ²	130 894	241 851	3 429
#2	(epilepsia) ^{1,3} 'epilepsia'/exp OR epilepsia ²	131 301	151 698	1 420
#3	(epileptic) ^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic ²	134 277	156 504	561
#4	(epileptic disorder OR epileptic disorders) ^{1,3}	131 527	60 325	50

14.1. Przegląd medycznych baz danych.

	<i>'epileptic'/exp OR epileptic AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND disorders²</i>			
#5	<i>(epileptic syndrome)^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	14 470	26 766	38
#6	<i>(epileptic seizure OR epileptic seizures)^{1,3} 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR 'epileptic'/exp OR epileptic AND ('seizures'/exp OR seizures)²</i>	132 213	58 737	320
#7	<i>(seizure disorder OR seizure disorders)^{1,3} 'seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR 'seizure'/exp OR seizure AND disorders²</i>	132 704	91 297	398
#8	<i>(comitial disease)^{1,3} comitial AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	3	49	0
#9	<i>(single seizure OR single seizures)^{1,3} single AND ('seizure'/exp OR seizure) OR single AND (seizures'/exp OR seizures)²</i>	132 248	40 812	293
#10	<i>(convulsive disorder OR convulsive disorders)^{1,3} convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR convulsive AND disorders²</i>	2 509	3 596	46
#11	<i>(convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies)^{1,3} convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR convulsive AND epilepsies²</i>	4 420	210	30
#12	<i>(convulsion)^{1,3} 'convulsion'/exp OR convulsion²</i>	80 742	233 627	302
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</i>	153 783	250 613	4 130
Komparator (lekozamid)				
#14	<i>(Lacosamide)^{1,3} 'Lacosamide' /exp OR Lacosamide²</i>	200	691	33
#15	<i>(ADD-234037 OR add234037 OR add 234037)^{1,3} 'add 234037'/exp OR 'add 234037' OR 'add234037'/exp OR add234037 OR add AND 234037²</i>	6	13	0
#16	<i>(Erloramida OR Erlosamide OR Erlosamidum)^{1,3} erlosamida OR 'erlosamide'/exp OR erlosamide OR erlosamidum²</i>	0	673	0
#17	<i>(Harkoseride)^{1,3} 'Harkoseride' /exp OR Harkoseride²</i>	11	668	0
#18	<i>(Lacosamida OR Lacosamidum)^{1,3} 'Lacosamida' /exp OR Lacosamida OR Lacosamida²</i>	0	6	0
#19	<i>(SPM-927 OR spm 927 OR spm927)^{1,3} 'spm 927'/exp OR 'spm 927' OR spm AND 927 OR 'spm927'/exp OR spm927²</i>	9	673	4
#20	<i>(lacosamide pain)^{1,3} 'lacosamide'/exp OR lacosamide AND ('pain'/exp OR pain)²</i>	37	276	9
#21	<i>(2 acetamido n benzyl 3 methoxypropionamide OR 2 acetylamino n benzyl 3 methoxypropanamide)^{1,3} 2 AND acetamido AND n AND benzyl AND 3 AND methoxypropionamide OR 2 AND acetylamino AND n AND benzyl AND 3 AND methoxypropanamide²</i>	14	2	0
#22	<i>(Vimpat)^{1,3} 'Vimpat' /exp OR Vimpat²</i>	200	668	0

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	215	701	37
Wspólny komparator – aktywne placebo				
#24	(Placebo) ^{1,3} 'Placebo 'exp OR Placebo ²	153 049	281 882	126 327
Razem				
#25	#23 AND #24	32	162	12
#26	#13 AND #25	25	130	4
#27	#26*	4	11	-
#28	#27 [^]	4	11	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń;

[^] publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials

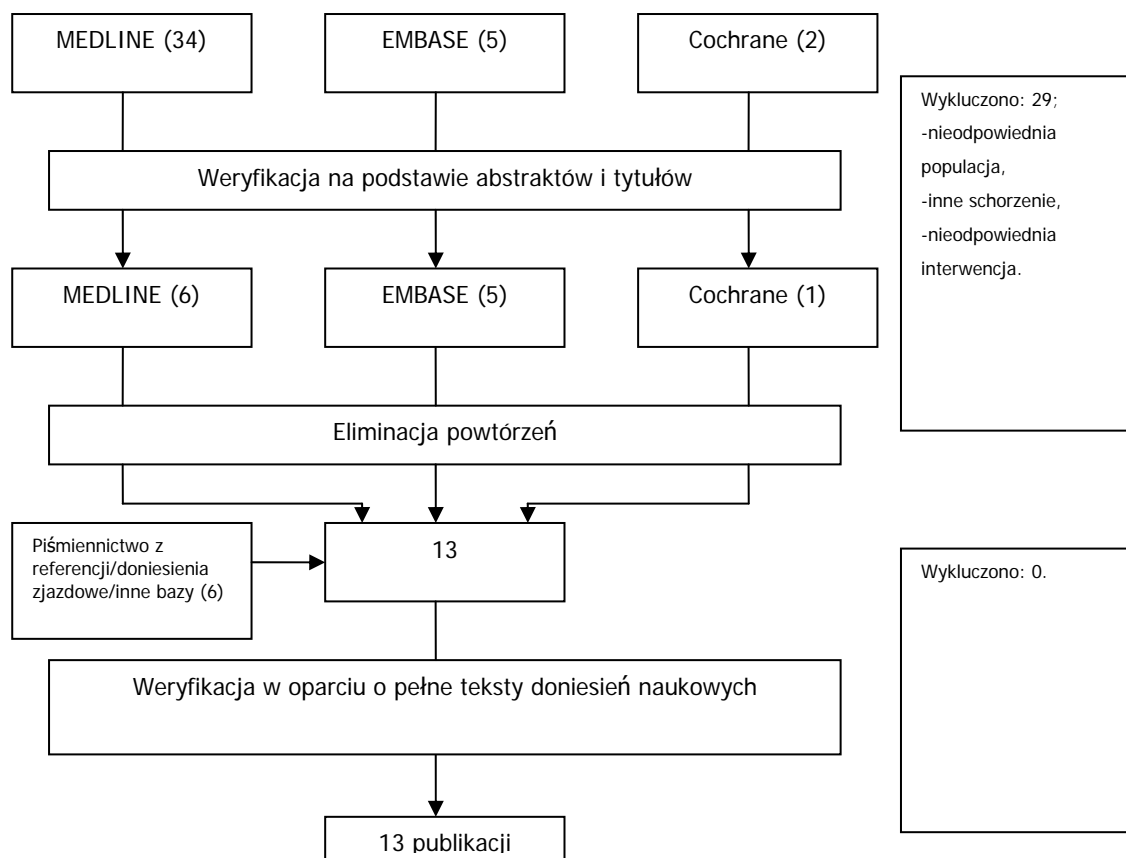
Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 pierwotne, randomizowane badania kliniczne, w których porównywano lakozamid, stosowany jako terapię wspomagającą (tzw. terapię *add-on*), względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia): [162], [163], [164].

14.1.5. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset tysięcy publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań wtórnych/ badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań wtórnych/ badań klinicznych).

Retygabina (Trobal[®]) stosowana jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – opracowania wtórne.

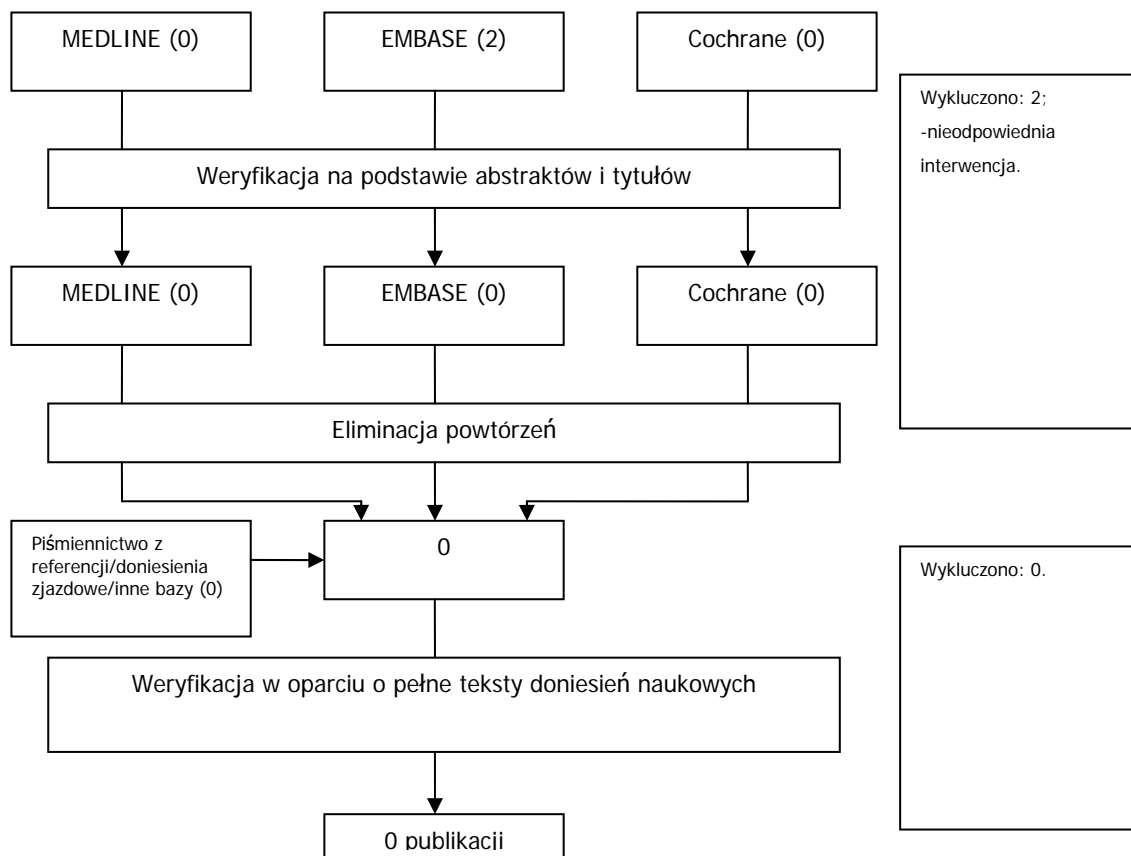


Schemat 1. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – opracowania wtórne.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 10 opracowań wtórnych o charakterze metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz raportów HTA [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196] oraz 3 opracowania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [183], [184], [185].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

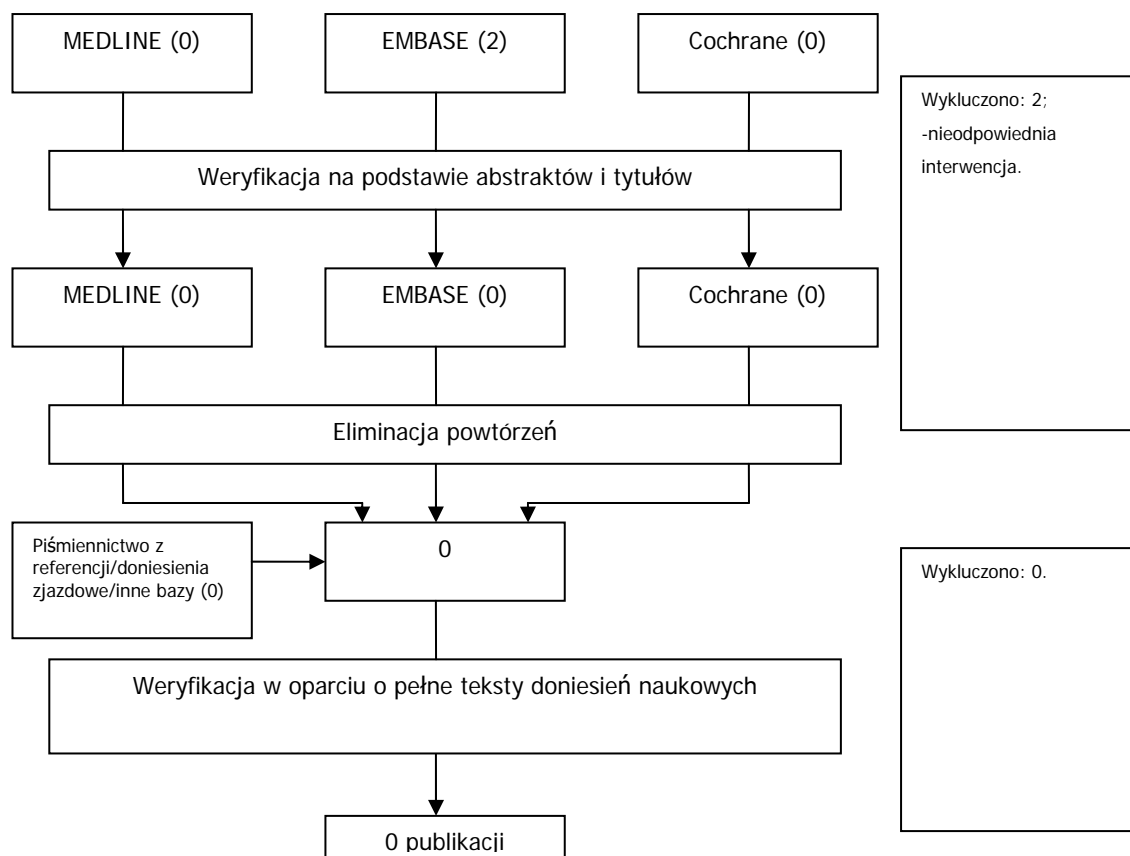
Retygabina (Trobal[®]) vs okskarbazepina stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie).



Schemat 2. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z okskarbazepiną stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym referencje. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących retygabine z okskarbazepiną, stosowanych jako terapie wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Retygabina (Trobalt®) vs tiagabina stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie).

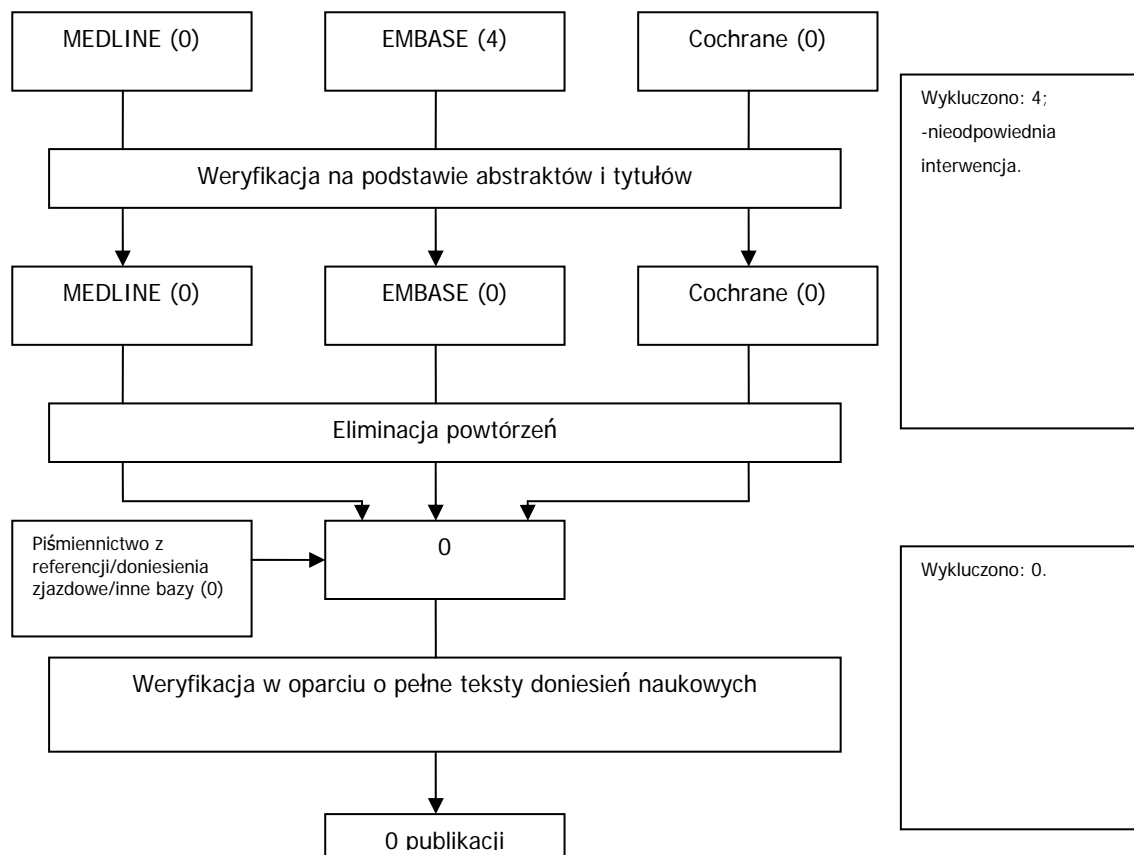


Schemat 3. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z tiagabiną stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym referencje. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących retygabine z tiagabiną, stosowanych jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

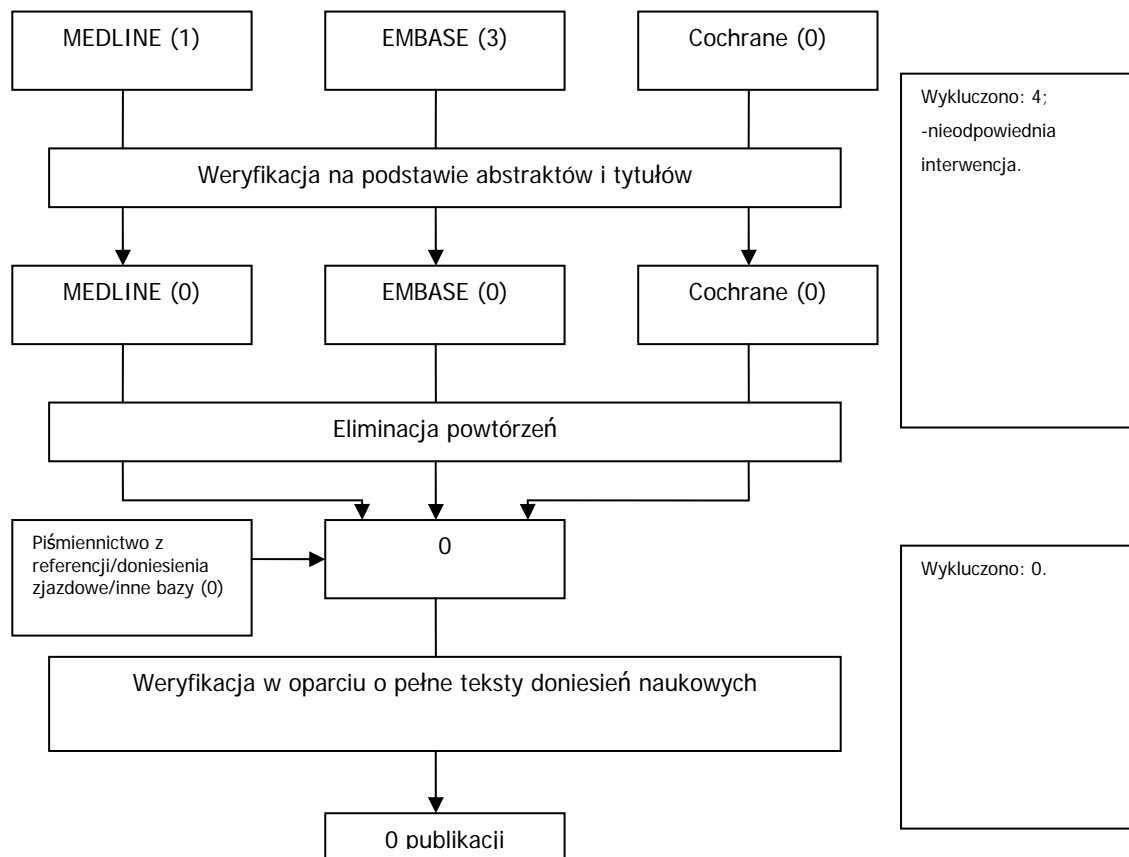
Retygabina (Trobal[®]) vs gabapentyna stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie).



Schemat 4. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z gabapentyną stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym referencje. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących retygabine z gabapentyną, stosowanych jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Retygabina (Trobal[®]) vs lewetiracetam stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie).

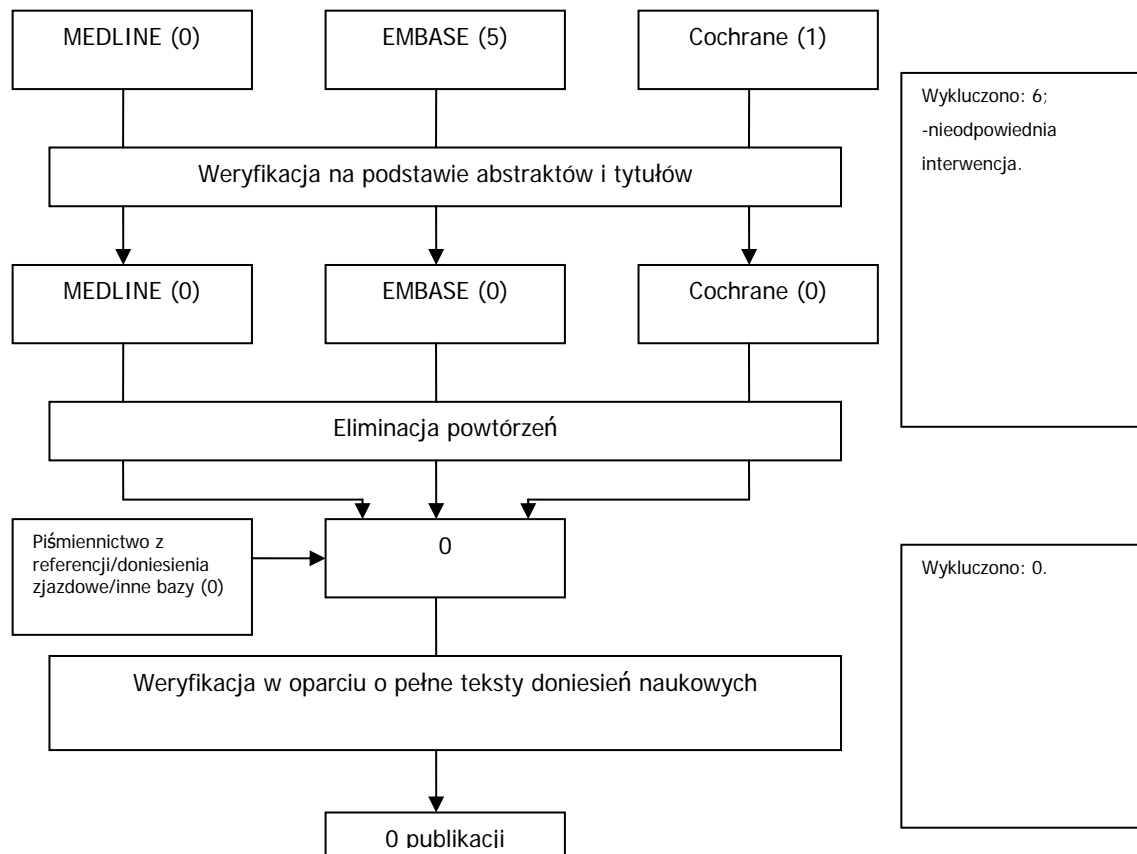


Schemat 5. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z lewetiracetamem stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym referencje. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących retygabine z lewetiracetamem, stosowanych jako terapie wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

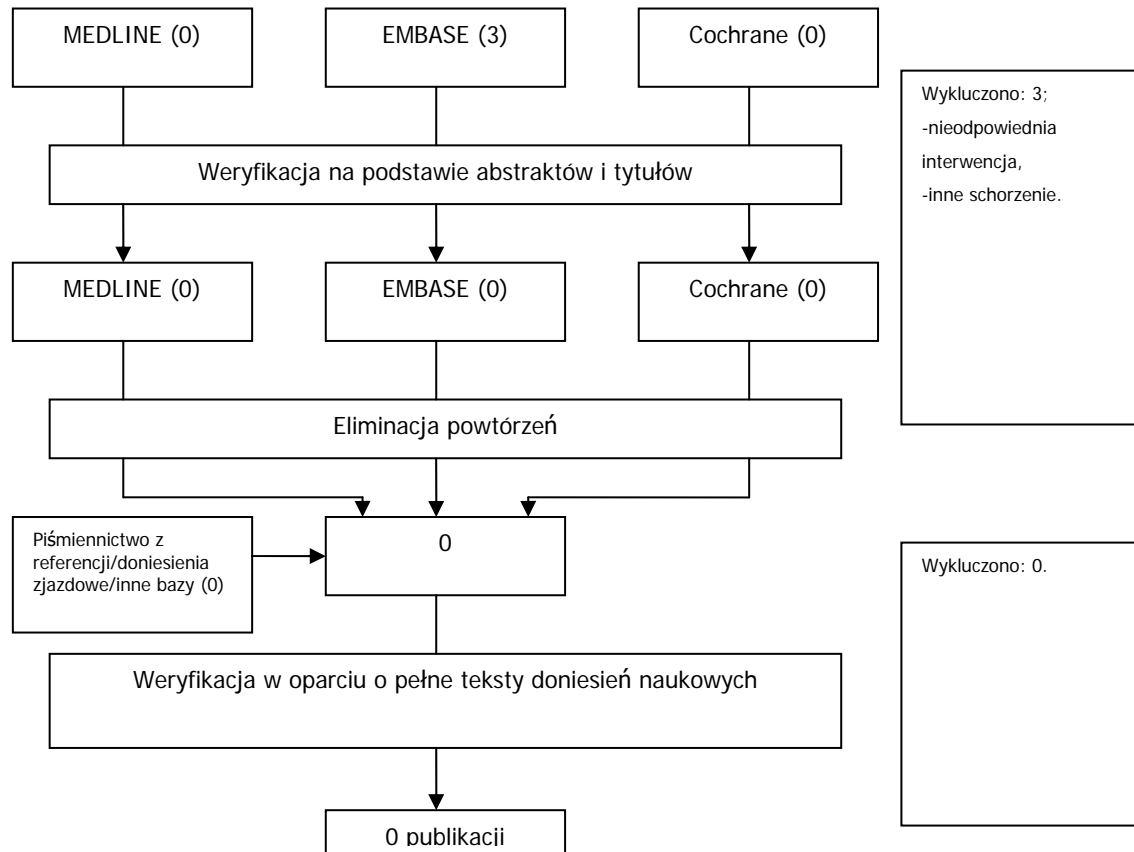
Retygabina (Trobal[®]) vs lamotrygina stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie).



Schemat 6. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z lamotryginą stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym referencje. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących retygabine z lamotryginą, stosowanych jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Retygabina (Trobalt®) vs topiramát stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie).

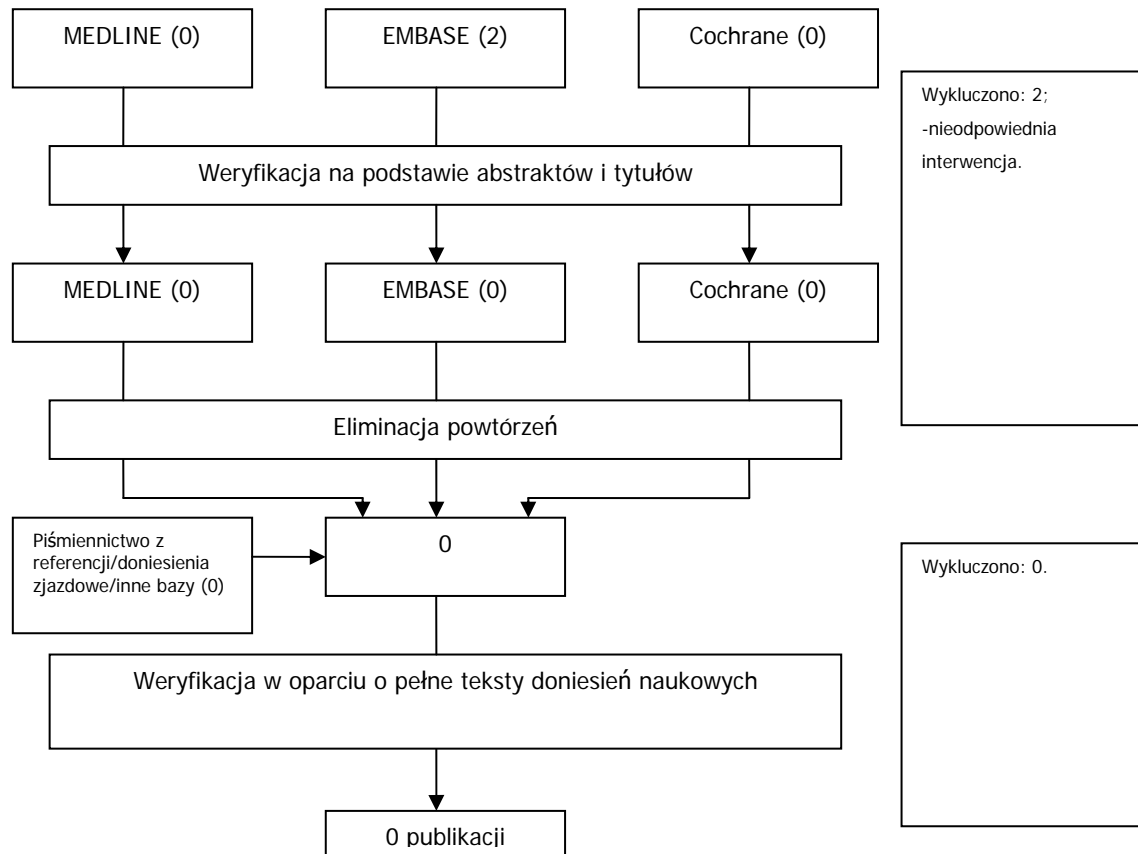


Schemat 7. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z topiramatem stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym referencje. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących retygabine z topiramatem, stosowanych jako terapie wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

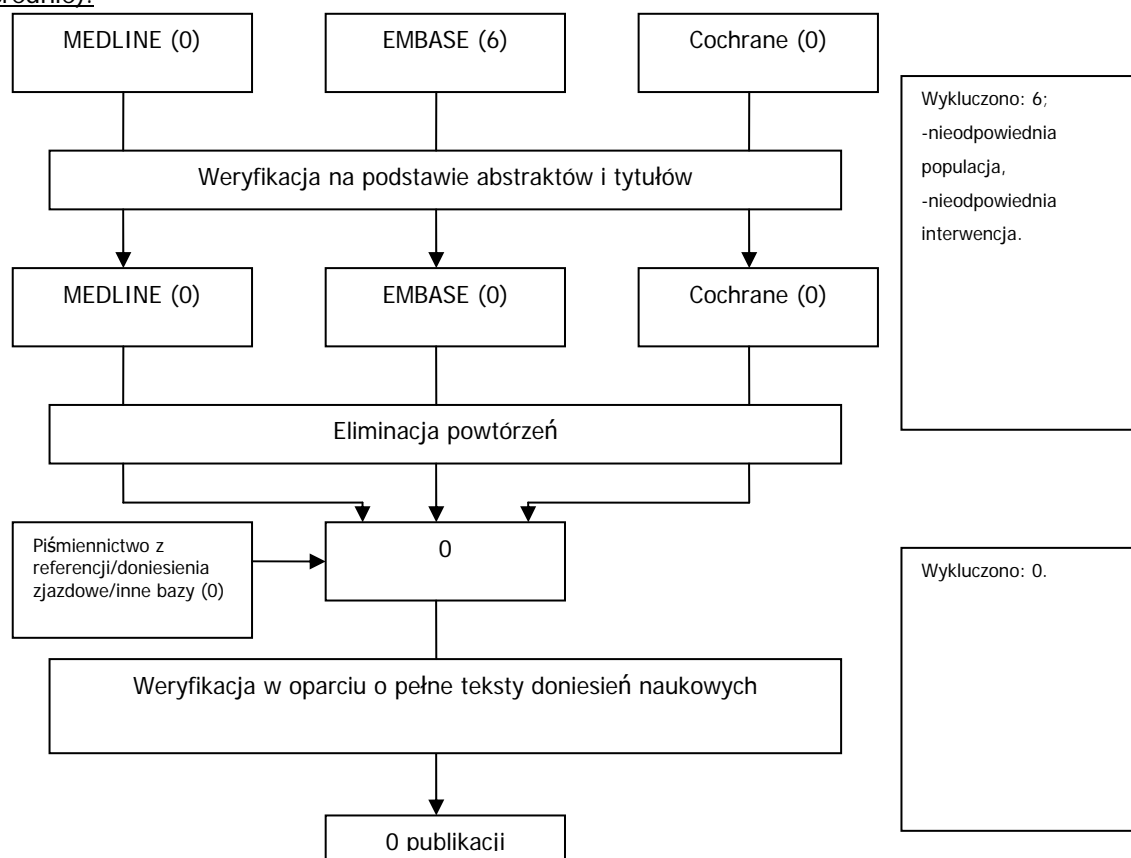
Retygabina (Trobal[®]) vs wigabatryna stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie).



Schemat 8. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z wigabatryną stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym referencje. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących retygabiny z wigabatryną, stosowanych jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Retygabina (Trobal[®]) vs lakozamid stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie).

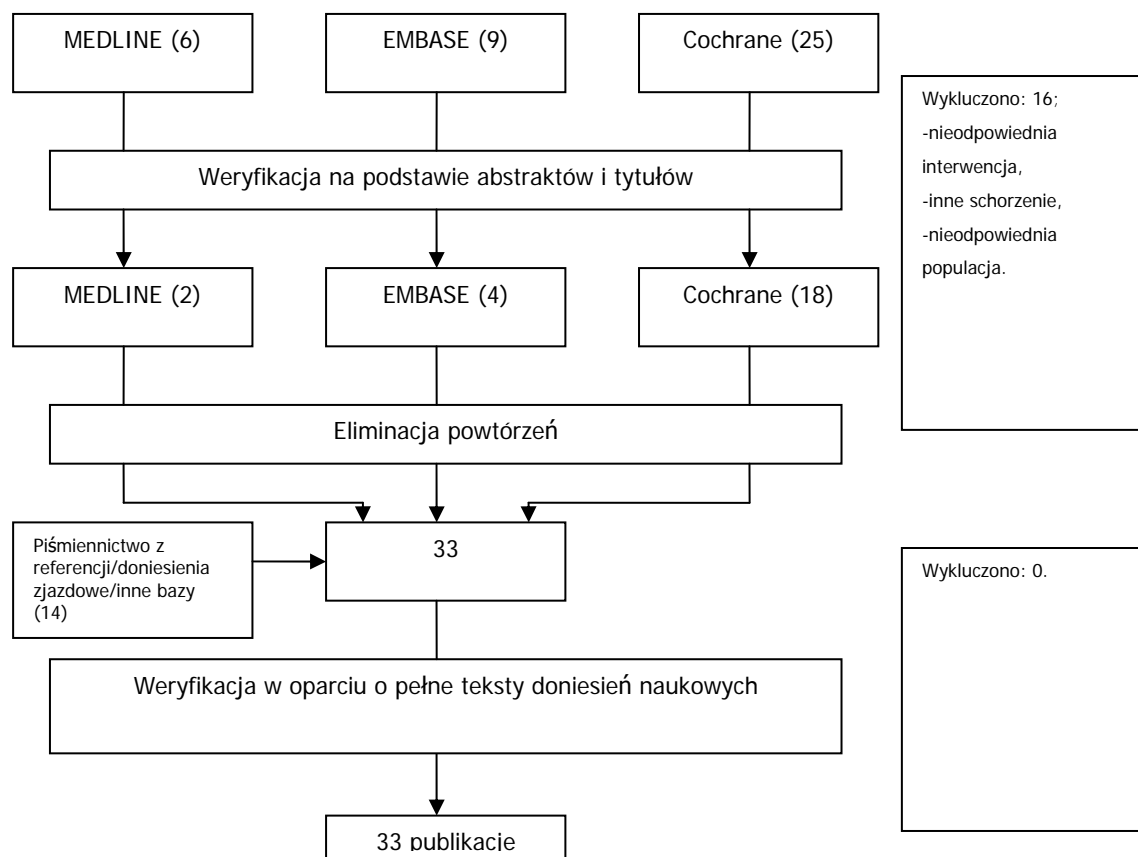


Schemat 9. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny z lakozamidem stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym referencje. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących retygabine z lakozamidem, stosowanych jako terapie wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

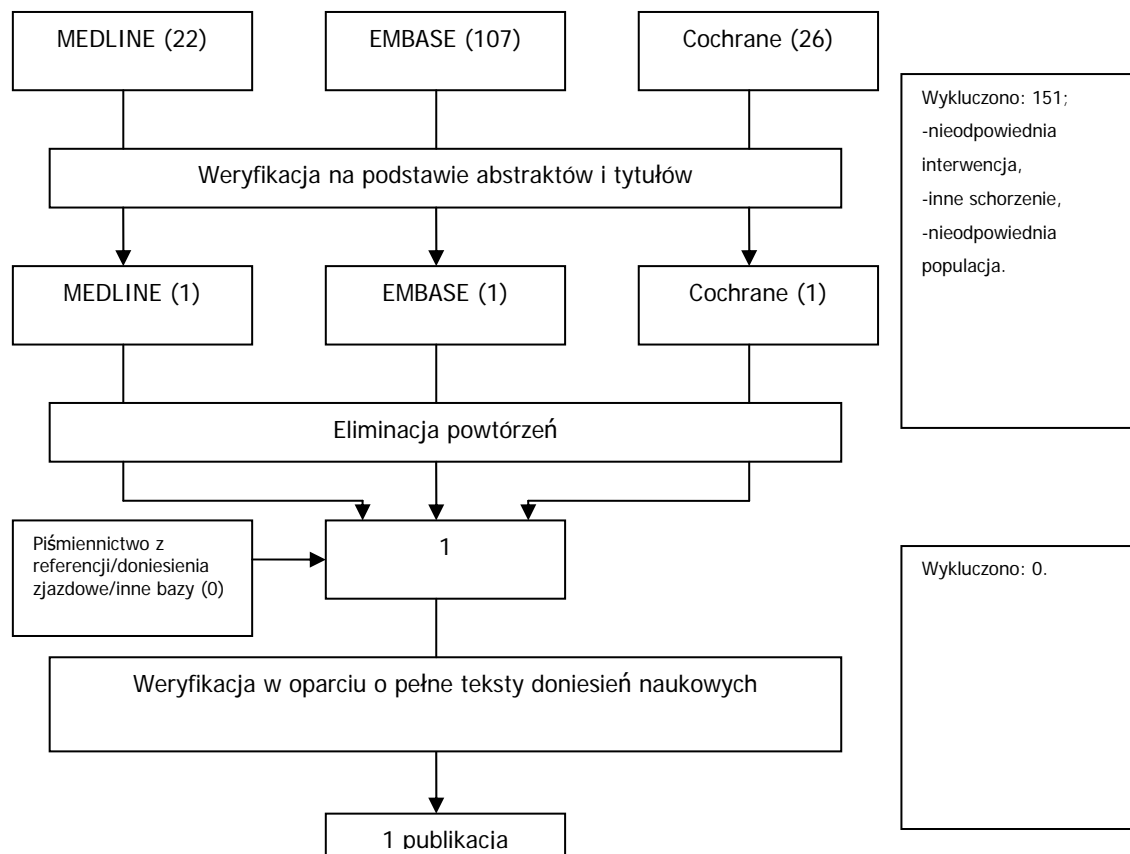
Retygabina (Trobal[®]) stosowana jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie pośrednie).



Schemat 10. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 19 referencji, dotyczących 3 badań klinicznych, bezpośrednio porównujących retygabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), stosowanych jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [1]-[14], [17]-[21] oraz 5 badań o niższej wiarygodności [177]-[181] i 11 badań niepublikowanych [165]-[176].

Okskarbazepina (Trileptal®) vs aktywne placebo stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie pośrednie).

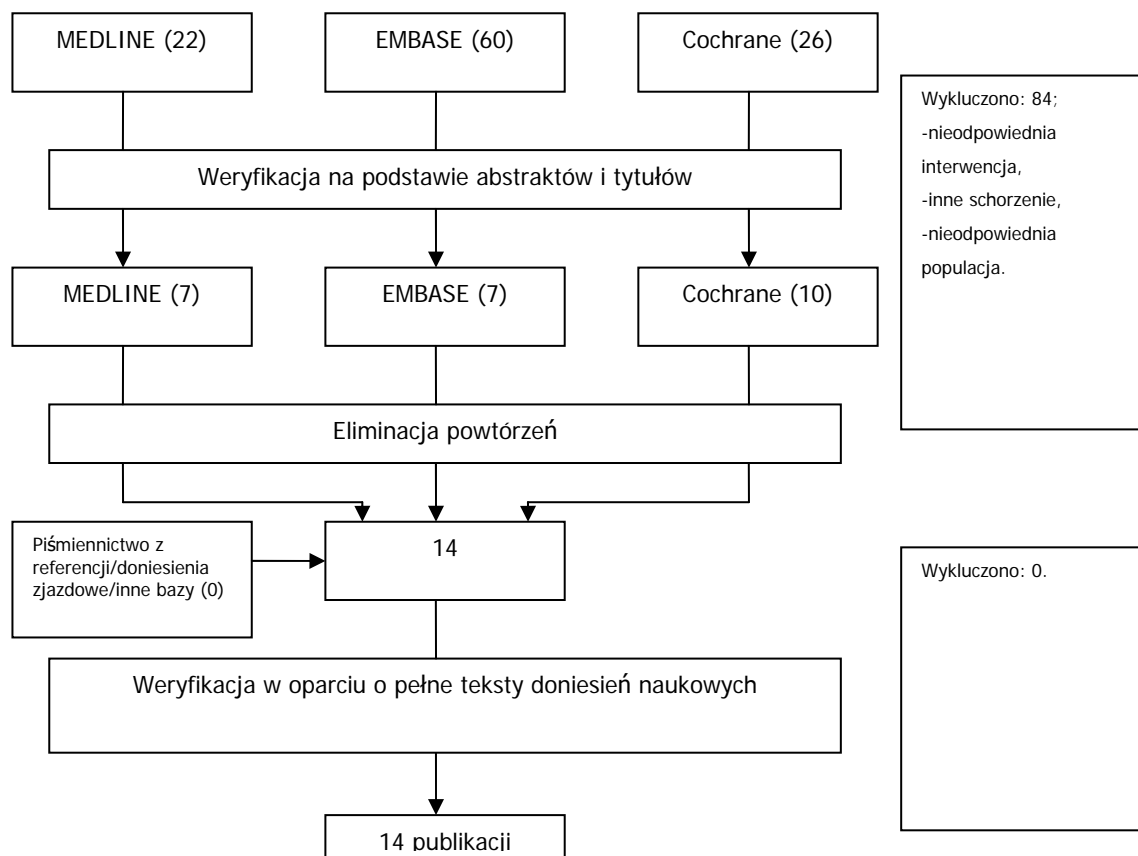


Schemat 11. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania okskarbazepiny z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 1 referencję, dotyczącą 1 badania klinicznego, bezpośrednio porównującego okskarbazepinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), stosowanych jako terapii wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [22].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

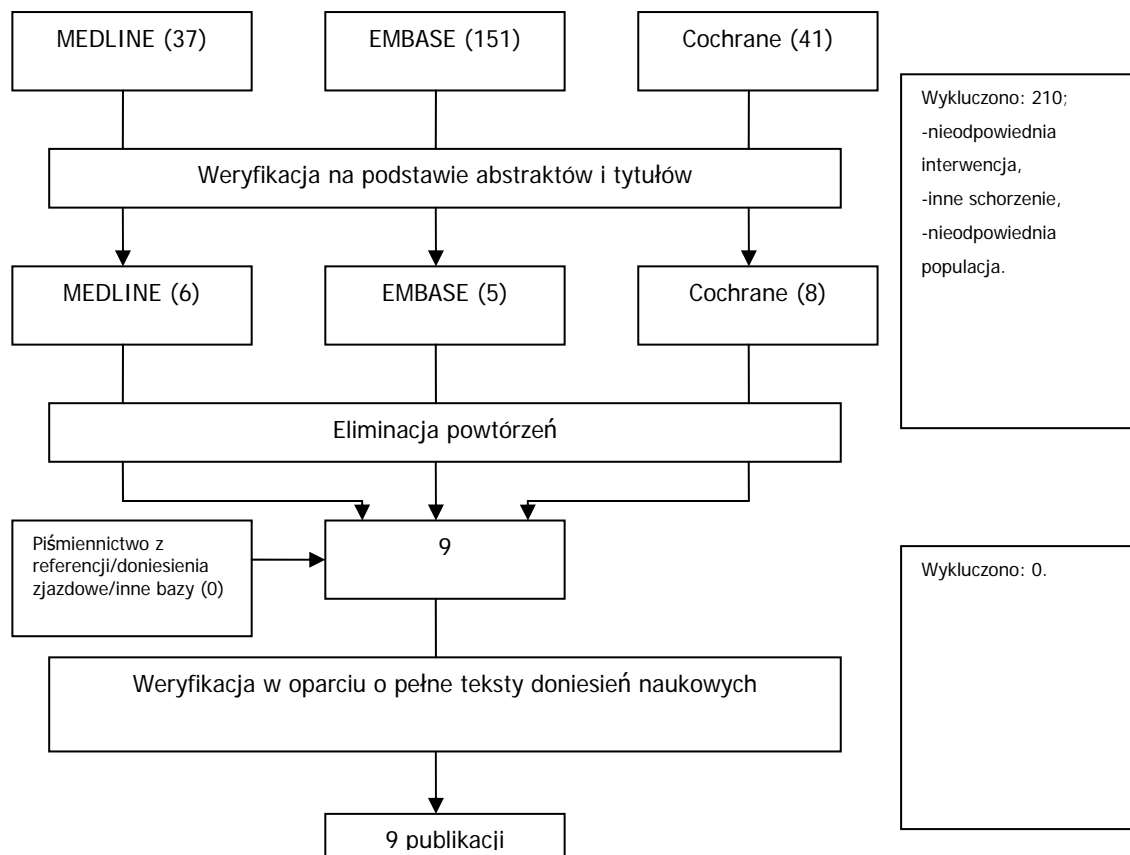
Tiagabina (Gabitril®) vs aktywne placebo stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie pośrednie).



Schemat 12. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania tiagabiny z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 14 referencji, dotyczących 8 badań klinicznych, bezpośrednio porównujących tiagabinę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), stosowanych jako terapii wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [23], [24]-[25], [26]-[29], [30]-[31], [32], [33], [34]-[35], [36].

Gabapentyna (Neurontin®) vs aktywne placebo stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie pośrednie).

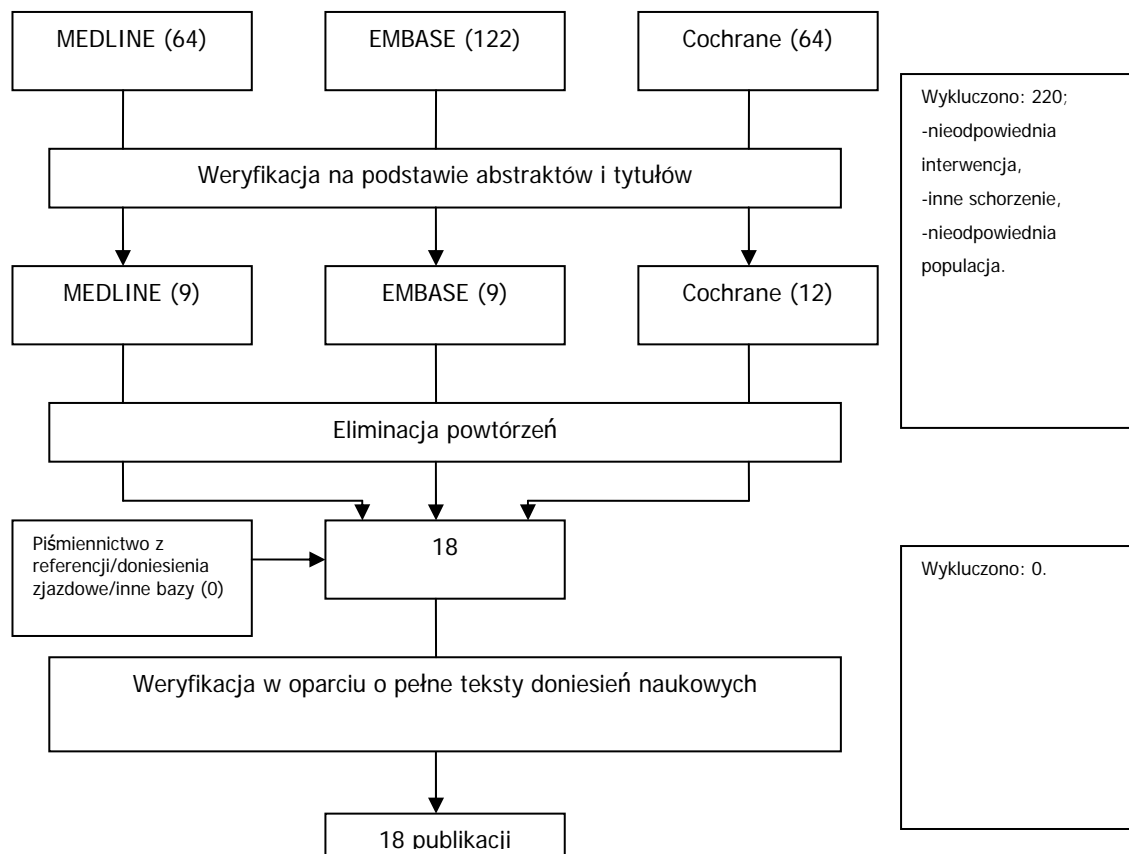


Schemat 13. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania gabapentyny z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 9 referencji, dotyczących 8 badań klinicznych, bezpośrednio porównujących gabapentynę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), stosowanych jako terapii wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37], [38]-[39], [40], [41], [42], [43], [44], [45].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

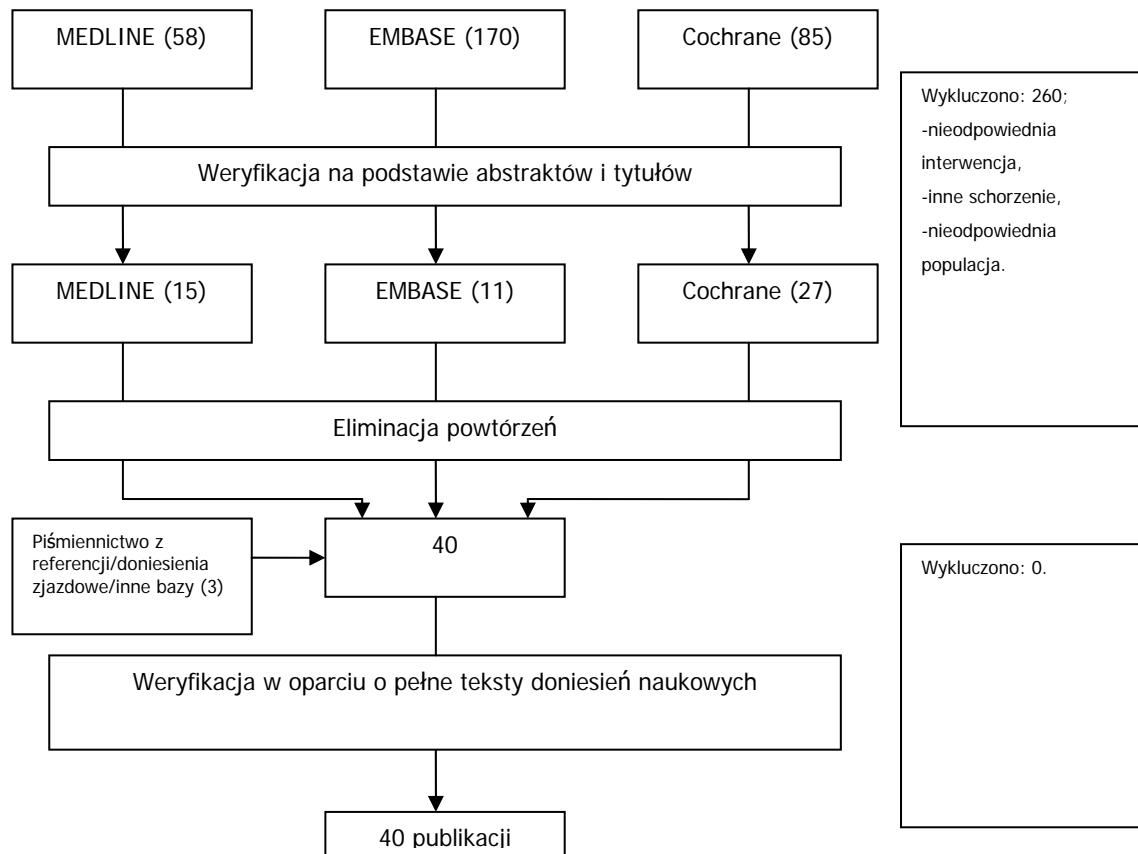
Lewetiracetam (Kepra®) vs aktywne placebo stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie pośrednie).



Schemat 14. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania lewetiracetamu z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 18 referencji, dotyczących 13 badań klinicznych, bezpośrednio porównujących lewetiracetam z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), stosowanych jako terapii wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [46], [47], [48], [49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[57], [58]-[59], [60], [63], [64]-[65].

Lamotrygina (Symla®) vs aktywne placebo stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie pośrednie).

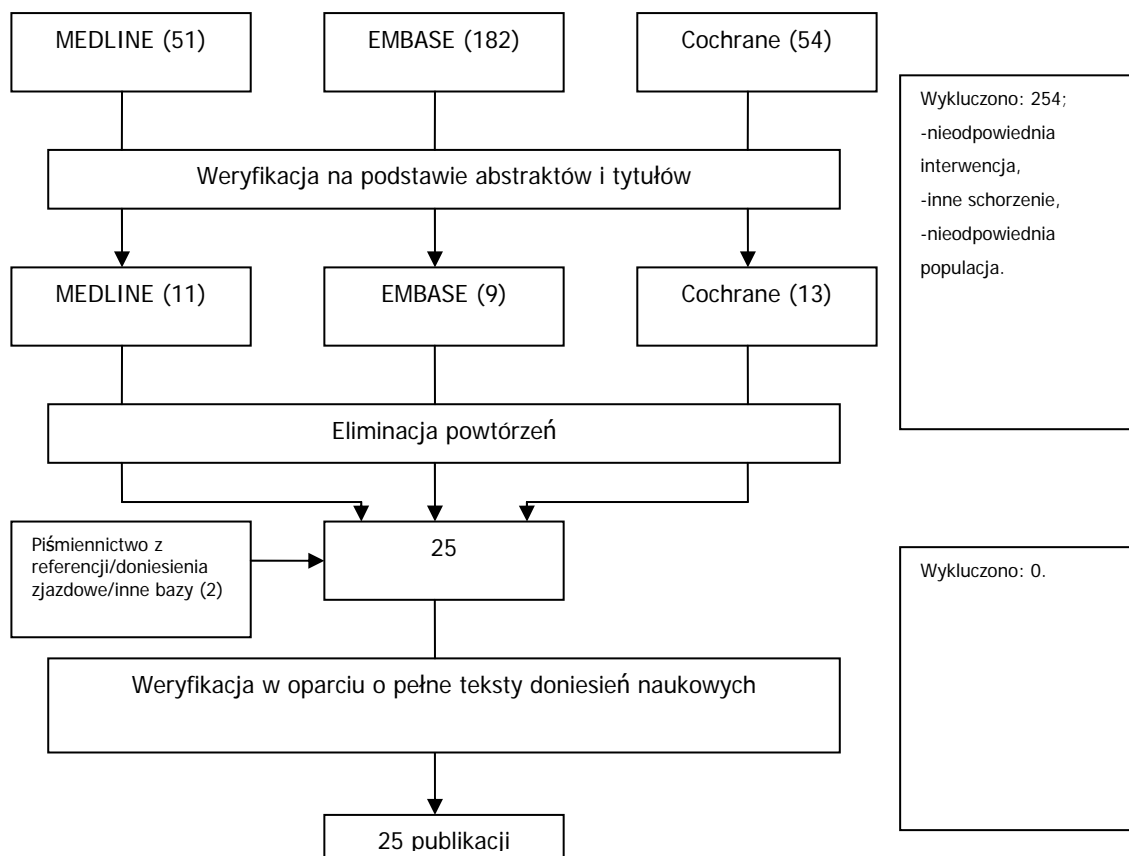


Schemat 15. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania lamotryginy z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 40 referencji, dotyczących 25 badań klinicznych, bezpośrednio porównujących lamotryginę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), stosowanych jako terapie wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [66], [67]-[68], [69]-[72], [73]-[74], [75]-[76], [77], [78], [79], [80], [81]-[82], [83]-[84], [85]-[90], [91], [92]-[93], [94], [95], [96]-[97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

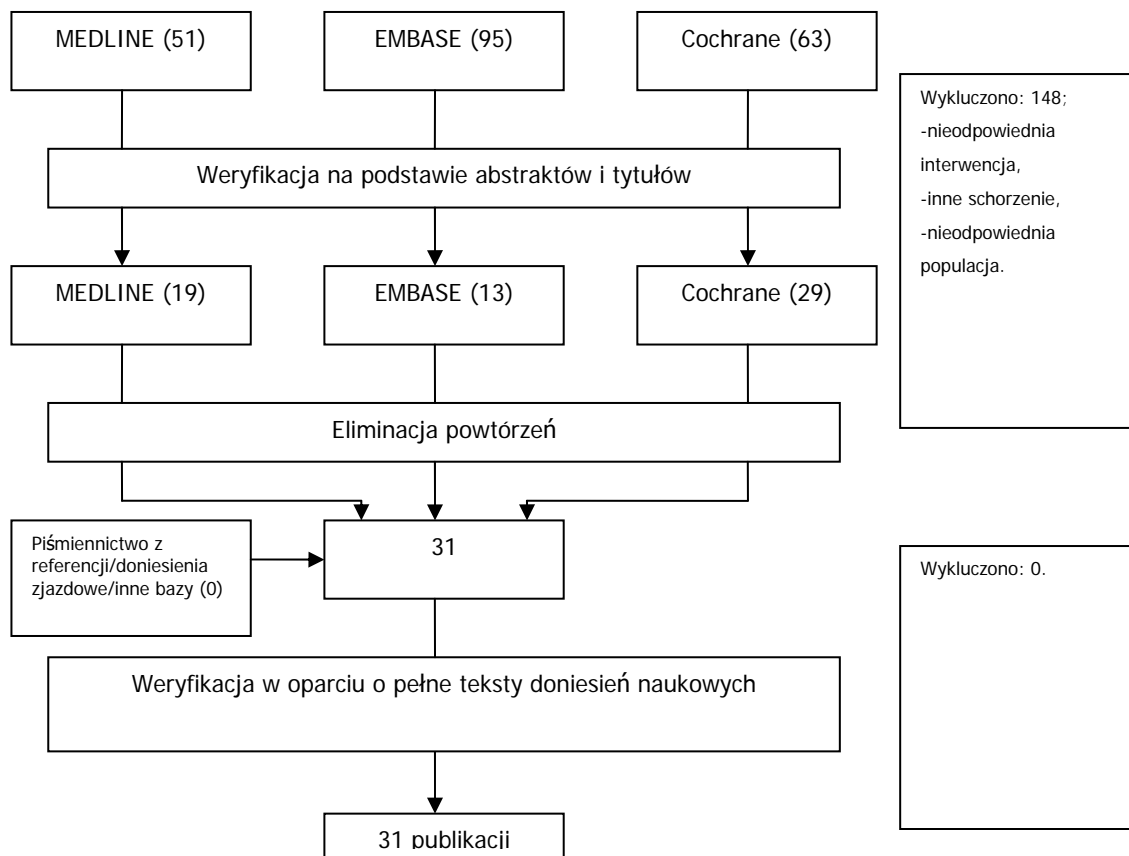
Topiramát (Topamax®) vs aktywne placebo stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie pośrednie).



Schemat 16. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania topiramatu z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 25 referencji, dotyczących 16 badań klinicznych, bezpośrednio porównujących topiramát z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), stosowanych jako terapii wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [106]-[107], [108]-[109], [110]-[111], [112], [113]-[114], [115], [116]-[117], [118]-[119], [120]-[122], [123], [124]-[125], [126], [127], [128], [129], [130].

Wigabatryna (Sabril®) vs aktywne placebo stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie pośrednie).

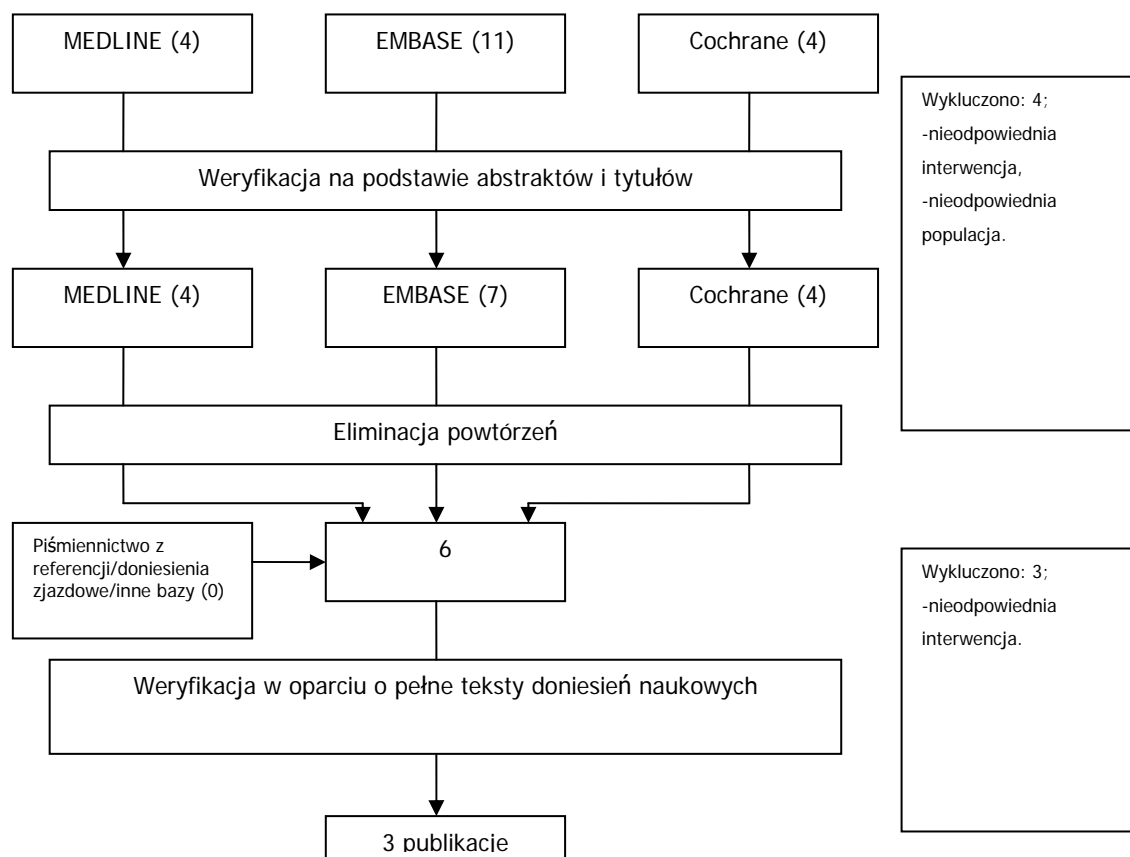


Schemat 17. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania wigabatryny z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 30 referencji, dotyczących 22 badań klinicznych, bezpośrednio porównujących wigabatrynę z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), stosowanych jako terapie wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [132], [134], [135], [136], [137] i [139], [138], [140], [141]-[143], [144], [145]-[146], [147]-[148], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158]-[159], [160], [161] oraz 1 badanie o niższej wiarygodności [182].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Lakozamid (Vimpat®) vs aktywne placebo stosowane jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – pierwotne badania kliniczne (porównanie pośrednie).



Schemat 18. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUORUM) dotyczący porównania lakozamidu z aktywnym placebo stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 3 badania kliniczne (opisane w 3 publikacjach), bezpośrednio porównujące lakozamid z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), stosowanych jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [162], [163], [164].

14.2. Tabelaiczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie uwzględniono jedynie publikacje odnoszące się do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Trobalt[®], dotyczącego retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej względem wybranych komparatorów: aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) oraz okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, lamotryginy, topiramatu, wigabatryny, lakozamidu stosowanych jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (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 stosowany lek w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia).

W analizie nie brano pod uwagę badań, w których retygabinę oraz okskarbazepinę, tiagabinę, gabapentynę, lewetiracetam, lamotryginę, topiramat, wigabatrynę lub lakozamid:

- porównywano z innymi komparatorami od tych uwzględnionych w analizie,
- stosowano w monoterapii,
- podawano pacjentom, u których zdiagnozowano inne rodzaje padaczki od napadów padaczkowych częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez,
- stosowano w populacji dzieci poniżej 16 roku życia,
- podawano osobom upośledzonym umysłowo,
- stosowano u zdrowych ochotników,
- oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych,
- stosowano w terapii innych schorzeń, np. leczeniu migreny,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych.

Spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy metaanalizy, analizy zbiorczej, przeglądu systematycznego czy raportu HTA.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie abstraktu lub pełnej treści artykułów.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 99. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania retygabiny (Trobal[®]) oraz komparatorów (okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, topiramatu, lamotryginy, lakozamidu i wigabatryny) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Badanie	Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy
[197] Sachdeo 1997	Badanie kliniczne, w którym oceniano stosowanie okskarbazepiny względem aktywnego placebo u pacjentów z niedawno zdiagnozowaną padaczką (inne wskazanie). Okskarbazepinę stosowano w ramach monoterapii (inny schemat leczenia).
[198] Uldall 2000	Badanie kliniczne dotyczące stosowania tiagabiny względem aktywnego placebo, które było pojedynczo zamaskowane i dotyczyło populacji dzieci, więc nie spełniało założonego kryterium odnośnie wieku (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[199] Sackellares 2002	Badanie kliniczne dotyczyło możliwości wystąpienia psychozy (choroby umysłowej) u pacjentów stosujących tiagabinę względem aktywnego placebo w ramach dwóch randomizowanych prób klinicznych. Nie badano parametrów odnośnie skuteczności klinicznej (inne punkty końcowe).
[200] Kalviainen 2001	Badanie kliniczne będące kontynuacją badania [32] dotyczącego stosowania tiagabiny względem aktywnego placebo, które nie zostało włączone do analizy klinicznej, ponieważ obejmowało populację pacjentów z inną częstością napadów padaczkowych od chorych uwzględnionych w badaniach z retygabiną (inna populacja). Ponadto, dotyczyło oceny neuropsychologicznej oraz pomiarów EEG (inne punkty końcowe).
[201] Appleton 1999	Badanie kliniczne dotyczące stosowania gabapentyny względem aktywnego placebo w populacji dzieci, nie spełniało założonego kryterium odnośnie wieku (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[202] Sivenius 1994	Badanie kliniczne będące kontynuacją badania [43] porównującego gabapentynę z aktywnym placebo, które nie zostało włączone do analizy klinicznej, ponieważ obejmowało bardzo małe grupy pacjentów (<20) i nie zawierało danych dotyczących charakterystyki populacji. Z tego względu jego wiarygodność oceniono na 1 punkt w skali <i>Jadad</i> , co również predysponowało badanie do wykluczenia, ponieważ w analizie uwzględniano jedynie badania ocenione co najmniej na 2 punkty.
[203] Anhut 1995	Badanie kliniczne będące kontynuacją badania [41] porównującego gabapentynę z aktywnym placebo, które nie zostało włączone do analizy klinicznej, ponieważ dotyczyło populacji dzieci (nie spełniało założonego kryterium odnośnie wieku - populacja osób powyżej 16/18 roku życia) oraz częstość napadów była inna niż w badaniach porównujących retygabinę z aktywnym placebo (odmienna populacja).
[204] US GSG	Badanie kliniczne będące kontynuacją badania [42] porównującego gabapentynę z aktywnym placebo, które nie zostało włączone do analizy klinicznej, ponieważ częstość napadów była inna niż w badaniach porównujących retygabinę z aktywnym placebo (odmienna populacja).
[205] Grant 2000	Nierandomizowane badanie dotyczące stosowania lewetiracetamu, bez grupy kontrolnej przyjmującej aktywne placebo.
[206] Frings 2008	Badanie pilotażowe dotyczące stosowania lewetiracetamu, którego celem była ocena działań niepożądanych występujących po podaniu leku. Oceny dokonano na podstawie PADs (<i>personal digital assistants</i>). Grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący inne leki przeciwpadaczkowe.
[207] Boon 2007	Badanie dotyczyło oceny wpływu podania lewetiracetamu na szybkość czasu krwawienia oraz możliwość

14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej.

	wystąpienia działań niepożądanych. Oceny dokonano na podstawie 6 badań klinicznych, przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach.
[208] Cramer 2003	Badanie kliniczne będące kontynuacją badania [46] porównującego lewetiracetam względem aktywnego placebo, które nie zostało włączone do analizy klinicznej, ponieważ czas trwania leczenia lewetiracetamem różnił się od czasu trwania terapii w badaniach z zastosowaniem retygabiny (inna metodyka badania).
[209] Stodieck 2001	W badaniu analizowano wpływ lewetiracetamu na konkretne parametry EEG w porównaniu do aktywnego placebo (inne punkty końcowe).
[210] Tompson 2010	Badano wpływ retygabiny na farmakokinetykę innych stosowanych powszechnie leków przeciwpadaczkowych. Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.
[211] Loewen 2009	Badano wpływ retygabiny na farmakokinetykę innych stosowanych powszechnie leków przeciwpadaczkowych. Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.
[212] Ferron 2003	Badano wpływ retygabiny na farmakokinetykę fenobarbitonu. Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.
[213] Hermann 2003	Badano interakcje farmakokinetyczne między lamotryginą a retygabiną. Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.
[214] Ferron 2002	Badano farmakokinetykę retygabiny. Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.
[215] Paul 2000	Badano bezpieczeństwo stosowania retygabiny u zdrowych ochotników.
[216] Ferron 2000	Badano interakcje farmakokinetyczne między lamotryginą a retygabiną. Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.
[217] Troy 2000	Badano farmakokinetykę retygabiny. Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.
[218] Binnie 1995	Doniesienie konferencyjne dotyczące skuteczności lamotryginy w leczeniu padaczki; nie podano konkretnych danych liczbowych.
[219] Bryant-Comstock 1997	Doniesienie konferencyjne, w którym omówiona została skuteczność nowej skali, mierzącej nasilenie napadów padaczkowych, testowanej w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lamotryginą (inne punkty końcowe). Nie podano żadnych danych liczbowych.
[220] Davies 1997	Doniesienie konferencyjne, w którym omawiano skuteczność lamotryginy w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną. Przedstawiono wyniki z kilku badań klinicznych.
[221] Bilton 2005	Badanie dotyczące stosowania lamotryginy u pacjentów z pierwotnymi napadami toniczno-klonicznymi, zatem badanie nie spełniało założonego kryterium dotyczącego rodzaju napadów padaczkowych (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nie).
[222], [223] Eriksson 1998, 2001	Badanie dotyczyło skuteczności leczenia lamotryginą pacjentów z padaczką lekooporną. Pacjenci byli w wieku 4-21 lat, zatem badanie nie spełniało założonego kryterium niniejszej analizy odnośnie wieku pacjentów biorących udział w badaniu (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[224] Faught 1992	Doniesienie konferencyjne zawierające wyniki kontynuacji leczenia lamotryginą pacjentów z padaczką lekooporną. Kontynuacja objęła pacjentów z kilku badań klinicznych.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

[225] Messenheimer 1992	Badanie było kontynuacją badania [81]-[82] porównującego lamotryginę względem aktywnego placebo, które nie zostało włączone do analizy klinicznej, ponieważ różniło się definicjami punktów końcowych oraz sposobem przedstawienia wyników w odniesieniu do badań z zastosowaniem retygabiny.
[226] Biton 1997	Badanie otwarte, które dotyczyło podawania topiramatu jedynie u pacjentów z pierwotnymi napadami uogólnionymi (inny typ napadów).
[227] Biton 1998	Badanie otwarte, które dotyczyło podawania topiramatu jedynie u pacjentów z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi bez początku ogniskowego (inny typ napadów).
[228] Elterman 1999	Badanie wykluczono z analizy, ponieważ dotyczyło leczenia za pomocą topiramatu również dzieci. Badanie nie spełniało, zatem, założonego kryterium odnośnie wieku pacjentów biorących udział w badaniu (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[229] Faught E. 1997	W opracowaniu omawiano wyniki kilku badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania topiramatu w leczeniu lekoopornej padaczki.
[230] Faught 2004	Badanie było kontynuacją kilku badań klinicznych, dotyczących stosowania lamotryginy, w którym lamotryginę stosowano w ramach monoterapii lub terapii wspomagającej (inny schemat leczenia).
[231] Fincham 1995	Doniesienie konferencyjne zawierające wyniki kontynuacji leczenia topiramatem pacjentów z padaczką lekooporną. Brak danych dotyczących leczenia pacjentów w fazie podwójnie zamaskowanej.
[232] Rosenfeld 1995	Doniesienie konferencyjne przedstawiające wyniki leczenia topiramatem w monoterapii pacjentów z padaczką lekooporną (inny schemat leczenia).
[233] Michelucci 1996	Doniesienie konferencyjne przedstawiające wyniki kontynuacji leczenia topiramatem pacjentów z padaczką lekooporną. Brak danych dotyczących leczenia pacjentów w fazie podwójnie zamaskowanej.
[234] Montournis 2000	Kontynuacja badania klinicznego, dotyczącego stosowania topiramatu w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, którego nie uwzględniono w analizie, ponieważ nie spełniało założonych kryteriów. Dotyczyło innego typu napadów padaczkowych (nieodogniskowych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych) i obejmowało również subpopulację dzieci (więc nie spełniało założonego kryterium odnośnie wieku pacjentów biorących udział w badaniu – populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[235] Novotny 2010	Badanie wykluczono z analizy, ponieważ dotyczyło leczenia topiramatem lekoopornej padaczki u dzieci. Badanie nie spełniało zatem założonego kryterium odnośnie wieku pacjentów biorących udział w badaniu (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[236] Ramsay 2008	Badanie dotyczyło leczenia topiramatem padaczki lekoopornej u starszych pacjentów. Nie obejmowało grupy kontrolnej otrzymującej aktywne placebo (badanie z jednym ramieniem).
[237] Reife 2000	Badanie wykluczono z analizy, ponieważ przedstawiało wspólne wyniki kilku badań klinicznych, w których pacjentów z padaczką lekooporną leczono topiramatem.
[238] Reife 1997	Badanie wykluczono z analizy, ponieważ przedstawiało wspólne wyniki pięciu badań klinicznych, w których pacjentów z padaczką lekooporną leczono topiramatem.
[239] Schadeo R. 1995	Doniesienie konferencyjne przedstawiające badanie kliniczne, którego celem było leczenie topiramatem w

14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej.

	monoterapii pacjentów z padaczką lekooporną (inny schemat leczenia). Nie zawiera danych liczbowych.
[240] Privitera M. 1995	Doniesienie konferencyjne przedstawiające wyniki kontynuacji leczenia topiramatem pacjentów z padaczką lekooporną. Kontynuacja objęła pacjentów z podwójnie zamaskowanego badania klinicznego oraz nowych chorych włączonych bezpośrednio do tego badania.
[241] Schadeo 1995	Doniesienie konferencyjne przedstawiające wyniki badania klinicznego, w którym leczono topiramatem w monoterapii pacjentów z padaczką lekooporną (inny schemat leczenia).
[242] Pledger 1995	Doniesienie konferencyjne przedstawiające wspólne wyniki pięciu badań klinicznych, w których pacjentów z padaczką lekooporną leczono topiramatem.
[243] Abou-Kahil 2000	Otwarte badanie kliniczne dotyczyło stosowania topiramatu w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, nie uwzględniało grupy kontrolnej otrzymującej aktywne placebo (badanie z jednym ramieniem).
[244] Browne 1991	Badanie było kontynuacją badania klinicznego, dotyczącego stosowania wigabatryny w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, którego nie uwzględniono w analizie klinicznej [151], ponieważ nie spełniało założonych kryteriów. Badanie było pojedynczo zamaskowane, a u pacjentów występowała inna średnia liczba napadów padaczkowych w fazie wstępnej (inna populacja).
[245] Cocito 1993	Badanie było kontynuacją badania klinicznego [149], dotyczącego stosowania wigabatryny w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, którego nie uwzględniono w analizie klinicznej, ponieważ nie spełniało założonych kryteriów. Badanie było pojedynczo zamaskowane.
[246] Michelucci 1994	Kontynuacja badania klinicznego, którego nie uwzględniono w analizie klinicznej [124]-[125] porównującego topiramatem względem aktywnego placebo, którego nie uwzględniono w analizie klinicznej, ponieważ nie spełniało założonego kryterium dotyczącego czasu trwania leczenia (trwało krócej w porównaniu do badań z zastosowaniem retygabiny – inna metodyka badania).
[247] Remy 1989	Kontynuacja badania klinicznego [161], dotyczącego stosowania wigabatryny w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, którego nie włączono do analizy klinicznej, ponieważ nie był dostępny pełny tekst publikacji. Ponadto, oryginalny artykuł opublikowano w języku włoskim.
[248] Sander 1990	Badanie kliniczne dotyczące stosowania wigabatryny w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, które wykluczono z analizy, ponieważ nie uwzględniało grupy kontrolnej otrzymującej aktywne placebo (badanie z jednym ramieniem).
[249] Tartara 1989	Badanie było kontynuacją badania klinicznego [148], dotyczącego stosowania wigabatryny w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, którego nie uwzględniono w analizie klinicznej, ponieważ objęło pacjentów z dwóch różnych badań.
[250] Dollar 1998	Doniesienie konferencyjne dotyczące leczenia wigabatryną pacjentów z lekooporną padaczką, zawiera wyniki dwóch badań klinicznych.
[251] Guberman 2000	Badanie było kontynuacją badania klinicznego [132] porównującego wigabatrynę z aktywnym placebo, którego nie uwzględniono w analizie klinicznej, ponieważ częstość napadów padaczkowych u pacjentów była odmienna od częstości stwierdzonej u pacjentów w badaniach z zastosowaniem retygabiny (inna populacja).
[252] Chu-Shore 2010	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą, dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych u dzieci.
[253] Ben-Menechem	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania retygabiny, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

2007	
[254] Plosker 2006	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania retygabiny, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.
[255] Owen 2010	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania retygabiny, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.
[256] Stephan 2011	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.
[257] Bialer 2010	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą, podsumowanie X konferencji EILAT.
[258] Czuczwar 2010	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania retygabiny nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.
[259] Nasreddine 2010	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.
[260] Bialer 2009	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą, podsumowanie IX konferencji EILAT.
[261] Johannessen 2008	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.
[262] Porter 2007	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania retygabiny, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.
[263] Bialer 2007	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą, podsumowanie VIII konferencji EILAT.
[264] Fatope 2001	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania retygabiny, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.
[265] Blackburn-Munro 2005	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania retygabiny, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą.
[266] Bialer 2004	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą, podsumowanie VII konferencji EILAT.
[267] Bialer 2002	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą, podsumowanie VI konferencji EILAT.
[268] Bialer 2001	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą, podsumowanie V konferencji EILAT.
[269] Bialer 1999	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą, podsumowanie IV konferencji EILAT.
[270] Bialer 1996	Opracowanie wtórne dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, nie będące przeglądem systematycznym ani metaanalizą, podsumowanie III konferencji EILAT.
[271] Pina-Garza 2009	Badanie dotyczące stosowania lewetiracetamu w populacji dzieci, więc nie spełniało założonego kryterium

14.2. Tabełaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej.

	odnośnie wieku (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[272] Glauser 2006	Badanie dotyczące stosowania lewetiracetamu w populacji dzieci, więc nie spełniało założonego kryterium odnośnie wieku (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[273] Glauser 2004	Badanie dotyczące stosowania lewetiracetamu w populacji dzieci, więc nie spełniało założonego kryterium odnośnie wieku (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[274] Glauser 2005	Badanie dotyczące stosowania lewetiracetamu w populacji dzieci, więc nie spełniało założonego kryterium odnośnie wieku (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[275] McKee 1994	Badanie, w którym oceniano interakcję okskarbazepiny z karbamazepiną, walproinianem sodu i fenytoiną (inne punkty końcowe).
[276] Gilham 1993	Badanie wpływu pojedynczej dawki okskarbazepiny oraz okskarbazepiny przyjmowanej przez dłuższy czas na funkcje poznawcze u ludzi (inny schemat leczenia).
[277] Glauser 2000	Badanie dotyczące stosowania okskarbazepiny w populacji dzieci, więc nie spełniało założonego kryterium odnośnie wieku (populacja osób powyżej 16/18 roku życia).
[278] Banks 1991	W badaniu dotyczącym stosowania lamotryginy analizowano bardzo niewielkie grupy badawcze oraz oceniano parametry neuropsychiatryczne, a nie wpływ leku na napady padaczkowe (inne punkty końcowe).
[279] Kerr 2005	Badanie nie dotyczyło stosowania topiramatu u pacjentów z padaczką lekooporną, ponadto uczestnikami byli jedynie chorzy upośledzeni umysłowo (inna populacja).
[280] Loiseau 1989	W bazie danych odnaleziono tylko tytuł doniesienia konferencyjnego bez danych bibliograficznych potrzebnych do odnalezienia go. Prawdopodobnie jest to doniesienie konferencyjne dotyczące badania [100].
[281] Ben Menachem 1995	Nierandomizowane badanie otwarte bez grupy kontrolnej dotyczące stosowania topiramatu.
[282] Zhu 2005	Badanie porównujące gabapentynę z aktywnym placebo; w języku angielskim dostępny był jedynie abstrakt, który zawierał ograniczoną ilość danych.
[283] Sharief 1996	Wstępne badanie porównujące lewetiracetam z aktywnym placebo u pacjentów z padaczką lekooporną.
[284] Biton 2008	Badanie porównujące lakozamid (podawany doustnie) + aktywne placebo vs lakozamid (podawany dożylnie).
[285] Chung 2010	Analiza zbiorcza omawiająca wyniki badań dla lakozamidu [162], [163], [164] uwzględnione w niniejszej analizie.
[286] Sake 2010	Analiza zbiorcza omawiająca wyniki badań dla lakozamidu [162], [163], [164] uwzględnione w niniejszej analizie..
[287] Deeks 2011	Brak dostępu do całości tekstu.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.3. Badania o niższej wiarygodności

14.3.1. Badania o niższej wiarygodności, w ramach których kontynuowano obserwację pacjentów biorących udział w randomizowanych próbach klinicznych, porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia), wykorzystanych w analizie klinicznej

Tabela 100. Zestawienie badań o niższej wiarygodności, w ramach których kontynuowano obserwację pacjentów biorących udział w randomizowanych próbach klinicznych, porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia), wykorzystanych w analizie klinicznej [177], [178]-[179], [181], [190].

Referencja	Interwencja	Charakterystyka badania i zebranie najważniejszych wyników
[177] Alves 2006 [181] Porter 2004 (Badanie 212)	Retygabina 600- 1200 mg/dobę	<p>Charakterystyka: faza otwarta randomizowanego badania klinicznego 205 ([1]-[3]); w badaniu wzięło udział 222 pacjentów z 279 pacjentów, którzy ukończyli badanie 205 (zrandomizowano N=399 pacjentów); osiemnastu pacjentów (8%) przerwało leczenie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a 41 (18%) w ciągu 6 miesięcy; średnia wieku wynosiła 36,1 lat (14-66); ogółem 105 pacjentów (47,3%) przyjmowało retygabinę w dawce 900 mg/dobę i 53 pacjentów (23,4%) otrzymywało retygabinę w dawce 1200 mg/dobę; średni czas trwania terapii wynosił 352,5 dnia (5-682 dni); oceniano masę ciała pacjentów oraz wystąpienie działań niepożądanych [177] oraz skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania [181].</p> <p>Wyniki [177]: masa ciała badanych pacjentów przyjmujących 600-1200 mg/dobę retygabiny pozostała stała w długim okresie obserwacji; średnia różnica wagi w czasie 1 roku wynosiła 2,2 kg; wzrost wagi związany z leczeniem zgłosiło 3 pacjentów (1,4%) i 2 pacjentów przerwało leczenie w związku ze wzrostem wagi, ale nie stwierdzono, aby był on związany z leczeniem.</p> <p>Wnioski [177]: długotrwałe stosowanie retygabiny w dobowej dawce 600-1200 mg nie powoduje istotnego wzrostu masy ciała pacjentów.</p> <p>Wyniki [181]: mediana redukcji częstości występowania napadów częściowych wynosiła 48,3%; odsetek odpowiedzi (≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych) wynosił 46,4% (103 pacjentów); najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia były działania niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym; nie zaobserwowano istotnych zmian w EKG i parametrach laboratoryjnych.</p> <p>Wnioski [181]: retygabina wydaje się być lekiem bezpiecznym, skutecznym i dobrze tolerowanym; podanie retygabiny wiązało się z wystąpieniem istotnej redukcji napadów padaczkowych.</p>
[178] Lerche 2010 [179] Lerche	Retygabina 600- 1200 mg/dobę	<p>Charakterystyka [178]: faza otwarta randomizowanego badania klinicznego 302; ogółem 375 z 409 zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli badanie 302 przyjmowało retygabinę w średniej dawce 861 mg/dobę przez 275 dni (mediana czasu przyjmowania leku); oceniano skuteczność kliniczną i</p>

14.3. Badania o niższej wiarygodności.

<p>2009 - subanaliza (Badanie 304)</p>		<p>bezpieczeństwo długotrwałego stosowania leku.</p> <p>Charakterystyka [179]: subanaliza fazy otwartej randomizowanego badania klinicznego 302; niniejsza subanaliza objęła 281 pacjentów (69%), którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w ramach badania otwartego, spośród 376 z 409 zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli badanie 302; średnia przyjmowana przez pacjentów dawka wynosiła 824 mg/dobę przez medianę czasu przyjmowania leku 194 dni (zakres od 1 do 388 dni); oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania leku.</p> <p>Wyniki [178]: odsetek odpowiedzi na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych) wyniósł 54%, u 24% pacjentów zaobserwowano 75-100% redukcję częstości napadów; mediana redukcji częstości napadów w 28-dniowym okresie leczenia wynosiła 53%; u 8% pacjentów wystąpił co najmniej 6 miesięczny okres wolny od napadów padaczkowych; mediana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych wynosiła 88%;</p> <p>najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zawroty głowy (19%), senność (17%), ból głowy (12%) i zmęczenie (9%); spośród pacjentów biorących udział w badaniu 3 osoby zmarły z powodów związanych z leczeniem (nagły nieoczekiwany zgon u chorych na epilepsję - SUDEP); częstość SUDEP wynosiła zatem 6,1/1000 pacjentów poddanych terapii retygabiną przez 1 rok.</p> <p>Wyniki [179]: odsetek odpowiedzi na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych) wyniósł 61%, u 30% pacjentów zaobserwowano 75-100% redukcję częstości napadów; u 7% pacjentów wystąpił co najmniej 6 miesięczny okres wolny od napadów padaczkowych; średnia odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych wynosiła 79%;</p> <p>najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zawroty głowy (15,3%), senność (14,9%), ból głowy (8,2%); u 6% pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane, a u 12% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do rezygnacji z badania; nie zaobserwowano istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych, funkcji życiowych oraz parametrach fizykalnych i neurologicznych.</p> <p>Wnioski [178], [179]: długotrwałe stosowanie retygabiny w dawce 600-1200 mg/dobę skutecznie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia napadów padaczkowych oraz wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>
<p>[190] Badanie 303</p>	<p>Retygabina w dawce 1200 mg/dobę</p>	<p>Charakterystyka: faza otwarta randomizowanego badania klinicznego 301 [8], w którym wzięło udział 181 pacjentów (co stanowiło 81% pacjentów, którzy ukończyli badanie 301 i 70% zrekrutowanych pacjentów); pacjenci, którzy w badaniu 301 przyjmowali aktywne placebo otrzymali retygabinę w dawce 1200 mg/dobę (dawkę leku zwiększano stopniowo); badanie kontynuowano przez 32 miesiące.</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.3.2. Badania o niższej wiarygodności, w ramach których kontynuowano obserwację pacjentów biorących udział w randomizowanych próbach klinicznych, porównujących stosowanie: okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, lewetiracetamu, lamotryginy, topiramatu, wigabatryny lub lakozamidu z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia terapii), wykorzystanych w analizie klinicznej

Tabela 101. Badanie o niższej wiarygodności, w ramach którego kontynuowano obserwację pacjentów biorących udział w randomizowanej próbie klinicznej uwzględnionej w niniejszej analizie, porównującej stosowanie wigabatryny z aktywnym placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej [182].

Referencja	Interwencja	Charakterystyka badania i zebranie najważniejszych wyników
[182] French 1995	Wigabatryna	<p>Charakterystyka: faza otwarta randomizowanego badania klinicznego [137]; jeśli pacjenci nie osiągnęli co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych po 14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, byli zachęceni do przerwania leczenia wigabatryną.</p> <p>Wyniki: do badania zrekrutowano 319 pacjentów, spośród których 118 (37%) przerwało terapię przed upływem jednego roku z powodu: braku skuteczności (66%), działań niepożądanych w większości związanych z ośrodkowym układem nerwowym (26%), utraty kontaktu z pacjentem (3%) lub innych (5%); między pierwszym a czwartym rokiem leczenia terapię przerwało 75 (23%) pacjentów, a 126 (39%) pacjentów kontynuuje przyjmowanie wigabatryny po 3-4 latach od rozpoczęcia leczenia; u 19% pacjentów z tej grupy udało się całkowicie zredukować napady padaczkowe.</p> <p>Wnioski: wigabatryna w trakcie długiego stosowania okazuje się być skutecznym lekiem dla wielu pacjentów.</p>

14.3.3. Inne badania kliniczne o niższej wiarygodności, w których stosowano retygabinę jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia)

Tabela 102. Badanie o niższej wiarygodności, w którym stosowano retygabinę jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej [180].

Referencja	Interwencja	Charakterystyka badania i zebranie najważniejszych wyników
[180] Abou-Khalil 2004	Retygabina 1200 mg/dobę	<p>Charakterystyka: podwójnie zamaskowane, randomizowane badanie kliniczne, zaprojektowane w celu porównania 3 różnych szybkości zwiększania dawki retygabiny do osiągnięcia docelowej dawki 1200 mg/dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie 1-2 inne leki przeciwpadaczkowe; u N=73 zrandomizowanych pacjentów dawkę zwiększano o: 150 mg/2 dni (n=24), 150 mg/4 dni (n=25), 150 mg/7 dni (n=24); porównywano prawdopodobieństwo przerwania leczenia między grupami.</p> <p>Wyniki: procent pacjentów rezygnujących z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił: 13% (150 mg/7 dni), 31,8% (150 mg/4 dni), 43,5% (150 mg/2 dni); ponadto najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które prowadziły do rezygnacji z udziału w badaniu były: senność, zaburzenia mowy, ataksja, zawroty głowy, astenia; statystycznie istotne różnice zaobserwowano jedynie między grupą, u której dawkę zwiększano o 150 mg/2 dni i 150 mg/7 dni (OR=5,1, p=0,024); nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w wartościach parametrów laboratoryjnych i EKG.</p> <p>Wnioski: zwiększanie dobowej dawki retygabiny o 150 mg/7 dni wydaje się być najlepiej tolerowane przez pacjentów.</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.4. Badania nieopublikowane dotyczące stosowania retygabiny

Tabela 103. Zestawienie badań nieopublikowanych dotyczących stosowania retygabiny [165]-[176].

Nr ref.	Badanie	Metody
[165]	<p>Oficjalny tytuł badania: A Multicenter, Open-Label, Long-Term, Safety, Tolerability and Efficacy Study of Retigabine in Adult Epilepsy Patients With Partial-Onset Seizures (Extension of Study VRX-RET-E22-302).</p> <p>Identyfikator: NCT00310388, VRX-RET-E22-304, EUDRACT No. 2006-000956-42.</p> <p>Sponsorzy: Valeant Pharmaceuticals International, Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, interwencyjne, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy z jedną grupą badawczą.</p> <p>Status badania: w trakcie, ale nie prowadzące aktualnie rekrutacji pacjentów do badania (część wyników badania opublikowano w formie doniesień konferencyjnych).</p> <p>Populacja: populacja pacjentów w wieku 18-75 lat z padaczką lekooporną, która ukończyła badanie 302 [5].</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 376.</p> <p>Interwencja: Retygabina w dobowej dawce 600-1200 mg.</p> <p>Szacowana data zakończenia badania: kwiecień 2011.</p>
[166]	<p>Oficjalny tytuł badania: A Multicenter, Open-label, Long-term, Safety, Tolerability and Efficacy Study of Retigabine in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (Extension of Study VRX-RET-E22-301).</p> <p>Identyfikator: NCT00310375, VRX-RET-E22-303.</p> <p>Sponsorzy: Valeant Pharmaceuticals International, Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, interwencyjne, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, z jedną grupą badawczą.</p> <p>Status badania: w trakcie, ale nie prowadzące aktualnie rekrutacji pacjentów do badania.</p> <p>Populacja: populacja pacjentów w wieku 18-75 lat z padaczką lekooporną, która ukończyła badanie 301 [8].</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 181.</p> <p>Interwencja: Retygabina w dobowej dawce 600-1200 mg.</p> <p>Szacowana data zakończenia badania: kwiecień 2011.</p>
[167]	<p>Oficjalny tytuł badania: A Multicentre, Open-Label, Long-Term, Safety and Tolerability Study of Retigabine Immediate Release (IR) in Adults With Partial-Onset Seizures (Extension of Study RGB113905).</p> <p>Identyfikator: NCT01336621, 113413.</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline.</p>	<p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, interwencyjne, otwarte badanie kliniczne III fazy, z jedną grupą badawczą.</p> <p>Status badania: aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów do badania.</p> <p>Populacja: populacja pacjentów w wieku ≥ 18 roku życia, z częściowymi napadami odogniskowymi, która ukończyła badanie RGB113905 [168].</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 140.</p> <p>Interwencja: Retygabina o szybkim uwalnianiu (IR) w elastycznej dobowej dawce 300-1200 mg.</p> <p>Szacowana data zakończenia badania: kwiecień 2015.</p>
[168]	<p>Oficjalny tytuł badania: An Open-Label, Flexible-Dose Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults With Partial -Onset Seizures.</p> <p>Identyfikator: NCT01227902, 113905.</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline.</p>	<p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, interwencyjne, otwarte badanie kliniczne III fazy, z jedną grupą badawczą.</p> <p>Status badania: aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów do badania.</p> <p>Populacja: populacja pacjentów w wieku ≥ 18 roku życia, z częściowymi napadami odogniskowymi, u których napady padaczkowe nie ustępują mimo stosowania jednego z leków: karbamazepiny/okskarbazepiny, lamotryginy, lewetiracetamu lub kwasu walproinowego.</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 235.</p> <p>Interwencja: Retygabina o szybkim uwalnianiu (IR) w elastycznej dobowej dawce 300-1200 mg.</p>

14.4. Badania nieopublikowane dotyczące stosowania retygabiny.

		Szacowana data zakończenia badania: maj 2012.
[169]	<p>Oficjalny tytuł badania: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Proof-of-Concept Study to Evaluate the Efficacy of Maximally Tolerated Doses of Retigabine vs. Placebo in Reducing the Pain Associated With Post-Herpetic Neuralgia.</p> <p>Identyfikator: NCT00612105, VRX-RET-E22-NP201, VRX-RET-E22-NP201.</p> <p>Sponsorzy: Valeant Pharmaceuticals International, Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: interwencyjne, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne II fazy, prowadzone w układzie grup równoległych (grupa kontrolna aktywne placebo).</p> <p>Status badania: zakończone.</p> <p>Populacja: populacja pacjentów w wieku 18-85 lat, z nerwobólami po przebiegu półpaśca.</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 187.</p> <p>Interwencja: Retygabina w dobowej dawce 150-900 mg vs aktywne placebo.</p> <p>Szacowana data zakończenia badania: grudzień 2009.</p>
[170]	<p>Oficjalny tytuł badania: An Open Label, Randomised, Repeat Dose Study to Assess the Pharmacokinetic Performance of Five Ezogabine/Retigabine Modified Release (MR) Formulations at Steady State Compared to the Immediate Release (IR) Formulation.</p> <p>Identyfikator: NCT01332513, 114552.</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline.</p>	<p>Rodzaj badania: interwencyjne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne I fazy.</p> <p>Status badania: badanie w trakcie, ale nie prowadzące aktualnie rekrutacji pacjentów .</p> <p>Populacja: populacja zdrowych osób w wieku 18-60 lat.</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 52.</p> <p>Interwencja: 6 badanych produktów leczniczych (retygabina o szybkim uwalnianiu).</p> <p>Szacowana data zakończenia badania: czerwiec 2011.</p>
[171]	<p>Oficjalny tytuł badania: Meta-analysis of VRX-RET-E22-303: a multicenter, open-label, long-term, safety, tolerability and efficacy study of retigabine in adult epilepsy patients with partial-onset seizures (extension of study VRX-RET-E22-301), and VRX-RET-E22-304: a multicenter, open-label, long-term, safety, tolerability and efficacy study of retigabine in adult epilepsy patients with partial-onset seizures (extension of study VRX-RET-E22-302).</p> <p>Identyfikator: NCT01457989, 115476.</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline.</p>	<p>Rodzaj badania: obserwacyjne, prospektywne badanie kliniczne.</p> <p>Status badania: badanie w trakcie, ale nie prowadzące aktualnie rekrutacji pacjentów.</p> <p>Populacja: populacja pacjentów z padaczką częściową w wieku 18-75 lat.</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: nie podano.</p> <p>Interwencja: retygabina w dawkach do 1200 mg/dobę.</p> <p>Szacowana data zakończenia badania: grudzień 2014.</p>
[172]	<p>Oficjalny tytuł badania: A post marketing surveillance study to monitor the risk of urinary retention in retigabine users.</p> <p>Identyfikator: NCT01462656, 115981, WEUKSTV4551, EPI40621.</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline.</p>	<p>Rodzaj badania: obserwacyjne, prospektywne, kohortowe badanie kliniczne.</p> <p>Status badania: badanie w trakcie, ale nie prowadzące aktualnie rekrutacji pacjentów.</p> <p>Populacja: populacja dorosłych ≥ 18 lat pacjentów z padaczką i zatrzymywaniem moczu.</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: nie podano.</p> <p>Interwencja: retygabina w monoterapii lub w politerapii oraz inny lek przeciwpadaczkowy w monoterapii lub w politerapii.</p> <p>Szacowana data zakończenia badania: wrzesień 2014.</p>
[173]	<p>Oficjalny tytuł badania: An Open-label, randomized, single centre, 4-way crossover study to evaluate the pharmacokinetics of single oral doses of egzogabine/retigabine in healthy adult Taiwanese subjects.</p> <p>Identyfikator: NCT0462669, 115860.</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline.</p>	<p>Rodzaj badania: interwencyjne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne I fazy o układzie naprzemiennym.</p> <p>Status badania: badanie nie prowadzące jeszcze rekrutacji pacjentów.</p> <p>Populacja: populacja zdrowych ochotników w wieku 20-65 lat.</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 16.</p> <p>Interwencja: retygabina w dobowych dawkach 50 mg, 100 mg, 200 mg i 400 mg.</p> <p>Szacowana data zakończenia badania: kwiecień 2012.</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

[174]	<p>Oficjalny tytuł badania: A Multicentre, Open-Label, Long-Term, Safety and Tolerability Study of Retigabine Immediate Release (IR) in Adults with Partial-Onset Seizures (Extension of Study RGB113905).</p> <p>Identyfikator: 113413.</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline.</p>	<p>Rodzaj badania: interwencyjne, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy.</p> <p>Status badania: trwa rekrutacja pacjentów.</p> <p>Populacja: populacja zdrowych ochotników w wieku ≥ 18 lat.</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 140.</p> <p>Interwencja: retygabina w dobowych dawkach 300- 1200 mg.</p> <p>zacowana data zakończenia badania: kwiecień 2015.</p>
[175]	<p>Oficjalny tytuł badania: An Open-Label, Flexible-Dose Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults with Partial -Onset Seizures.</p> <p>Identyfikator: 113905.</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline.</p>	<p>Rodzaj badania: interwencyjne, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy.</p> <p>Status badania: trwa rekrutacja pacjentów.</p> <p>Populacja: populacja zdrowych ochotników w wieku ≥ 18 lat.</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 212.</p> <p>Interwencja: retygabina w dobowych dawkach 150-600 mg.</p> <p>zacowana data zakończenia badania: czerwiec 2013.</p>
[176]	<p>Oficjalny tytuł badania: Meta-Analysis of VRX-RET-E22-303 and VRX-RET-E22-304: Two Multicenter, Open-Label, Long-Term, Safety, Tolerability and Efficacy Studies of Retigabine in Adult Epilepsy Patients with Partial-onset Seizures (Extensions of Studies VRX-RET-E22-301 and VRX-RET-E22-302).</p> <p>Identyfikator: 115476</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline.</p>	<p>Rodzaj badania: meta-analiza.</p> <p>Status badania: badanie w trakcie, ale nie prowadzące aktualnie rekrutacji pacjentów.</p> <p>Populacja: populacja zdrowych ochotników w wieku 18-75 lat.</p> <p>Szacowana liczba populacji zrekrutowanej: 1.</p> <p>Interwencja: -.</p> <p>zacowana data zakończenia badania: grudzień 2014.</p>

14.5. Opracowania wtórne dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia *add-on* - w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia.

14.5. Opracowania wtórne dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia *add-on* - w leczeniu padaczki lekoopornej - III linia leczenia

Tabela 104. Charakterystyka metaanalizy Beyenburg S. et al. 2010 [187].

Tytuł Autorzy Czasopismo/baza danych	Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. Beyenburg S., Stavem K., Schmidt D. Epilepsia 2010; 51: 7-26.
Cel	Celem metaanalizy była ocena skuteczności nowych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej.
Kryteria włączenia badań	Przeszukano następujące bazy danych: <i>PubMed</i> , <i>Medline</i> , <i>Embase</i> , <i>Index Medicus</i> i <i>Cochrane</i> . Przeszukano również bibliografię odnalezionych opracowań wtórnych i badań pierwotnych, jak również konsultowano się z ekspertami w celu identyfikacji dodatkowych badań. Ostatnie przeszukanie zostało przeprowadzone w grudniu 2008 roku, ponadto było ono ograniczone w zakresie języka publikacji (tylko publikacje w języku angielskim). Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria: randomizowane, podwójnie zamaskowane badania kliniczne lub badania, w których uwzględniono fazę podwójnie zamaskowaną, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo; zawierały ilościowe dane na temat pacjentów wolnych od napadów padaczkowych lub u których doszło do 50% redukcji częstotliwości napadów padaczkowych po podaniu leków przeciwpadaczkowych oraz aktywne placebo; badania, w których opisano rodzaj napadów padaczkowych; badania, które odnosiły się do liczby pacjentów poddawanych każdej interwencji; przeprowadzone na ≥ 20 pacjentach z padaczką lekooporną bez względu na wiek (dzieci i dorośli), którzy zostali poddani leczeniu wspomagającemu za pomocą nowych leków przeciwpadaczkowych.
Populacja	Pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną.
Interwencja	Eslikarbazepina, gabapentyna , lakoamid , lewetiracetam , loziganon, lamotrygina , okskarbazepina , pregabalina, tetygabina, rufinamid, tiagabina , topiramát , wigabatryna , zonisamid, retygabina .
Badania włączone	55 publikacji (dotyczących 54 badań), N=11 106 pacjentów (dzieci i dorośli). <u>Eslikarbazepina</u> Elger et al., 2007 (ESL QD, n=50 vs ESL BID, n=46) <u>Gabapentyna</u> Yamauchi et al., 2006 (GBP 1200 mg, n=80 vs GBP 1800 mg n=35 vs aktywne placebo, n=75) Anhut et al. 1994 (GBP 900 mg, n=111 vs GBP 1200 mg, n=52 vs aktywne placebo, n=109) US GBP-Study 1993 (GBP 600 mg, n=49 vs GBP 1200 mg, n=91 vs GBP 1800 mg, n=53 vs aktywne placebo, n=95) US GBP-Study 1990 (GBP 1200 mg, n=52 vs aktywne placebo n=61) Appleton et al.1999 (GBP 23-35 mg/kg/dobę, n=113 vs aktywne placebo, n=120) <u>Lakoamid</u> Ben-Menachem et al. 2007 (LAC 200 mg, n=107 vs LAC 400 mg, n=107 vs LAC 600 mg, n=106 vs aktywne placebo, n=96) <u>Lewetiracetam</u> Noachtar et al.2008 (LEV 3000->2000 mg, n=61 vs aktywne placebo, n=60) Berkovic et al. 2007 (LEV 3000->2000 mg dorośli oraz 60 mg/kg/dobę dzieci, n=79 vs aktywne placebo, n=84) Glauser et al.2006 (LEV 60 mg/kg/dobę, n=101 vs aktywne placebo, n=97) Tsai et al. 2006 (LEV 2000->1000 mg, n=47 vs aktywne placebo, n=47) Boon et al. 2002 (LEV 1000 mg, n=183 vs LEV 2000 mg, n=175 vs aktywne placebo, n=172) Grant and Shorvon 2000 (LEV 1000 mg, n=22 vs LEV 2000 mg, n=22 vs LEV 3000 mg, n=20 vs LEV 4000 mg, n=20 vs aktywne placebo, n=29) Ben-Menachem and Falter 2000 (LEV 3000 mg, n=171 vs aktywne placebo, n=102) Shorvon et al.2000 (LEV 1000 mg, n=101 vs LEV 2000 mg, n=95 vs aktywne placebo, n=106) Cereghino et al.2005 (LEV 1000 mg, n=98 vs LEV 3000 mg, n=101 vs aktywne placebo, n=95)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Betts et al. 2000 (LEV 2000 mg, n=26 vs LEV 4000, n=28 vs aktywne placebo, n=25)

Lozigamon

Bauer et al. 2001 (LSG 1500 mg, n=99 vs aktywne placebo, n=104)

Lamotrygina

Naritoku et al. 2007 (LTG XR 200-500 mg, n=116 vs aktywne placebo, n=120)

Trevathan et al. 2006 (LTG do 500 mg, n=21 vs aktywne placebo, n=24)

Biton et al. 2005 (LTG max 400 mg/dzień dla pacjentów w wieku 2-12 lat; max 500 mg/dzień dla pacjentów powyżej 12 lat, n=58 vs aktywne placebo, n=59)

Duchowny et al. 1999 (LTG do 750 mg/dzień, n=98 vs aktywne placebo, n=101)

Motte et al. 1997 (LTG do 400 mg, n=79 vs aktywne placebo, n=90)

Messenheimer et al. 1994 (LTG do 400 mg, n=44 vs aktywne placebo, n=44)

Matsuo et al. 1993 (LTG 300 mg, n=67 vs LTG 500 mg, n=59 vs aktywne placebo, n=67)

Okskarbazepina

Glauser et al. 2000 (OXC 30-46 mg/kg/dobę, n=136 vs aktywne placebo, n=128)

Barcs et al. 2000 (OXC 600 mg, n=168 vs OXC 1200 mg, n=177 vs OXC 2400 mg, n=174 vs aktywne placebo, n=173)

Pregabalina

Elger et al. 2005 (PGB 150-600 mg, n=131 vs PGB 600 mg, n=137 vs aktywne placebo, n=73)

Beydoun et al. 2005 (PGB BID 600 mg, n=111 vs PGB TID 600 mg, n=103 vs aktywne placebo, n=98)

Arroyo et al. 2004 (PGB 150 mg, n=99 vs PGB 600 mg, n=92 vs aktywne placebo, n=96)

French et al. 2003 (PGB 50 mg, n=88 vs PGB 150 mg, n=86 vs PGB 300 mg, n=90 vs PGB 600 mg, n=89 vs aktywne placebo, n=100)

Retygabina

Porter et al. 2007 (RTG 600 mg, n=99 vs RTG 900 mg, n=95 vs RTG 1200 mg, n=106 vs aktywne placebo, n=96)

Rufinamid

Palhagen et al. 2001 (RUF 400-1600 mg, n=23 vs aktywne placebo, n=19)

Tiagabina

Sachdeo et al. 1997 (TGB 8 mg x 4, n=105 vs TGB 16 mg x2, n=106 vs aktywne placebo, n=107)

Uthman et al. 1998 (TGB 16 mg, n=61 vs TGB 32 mg, n=86 vs TGB 56 mg, n=56 vs aktywne placebo, n=90)

Kalviainen et al. 1998 (TGB 30 mg, n=77 vs aktywne placebo, n=77)

Topiramet

Yen et al. 2000 (TPM 300 mg, n=23 vs aktywne placebo, n=23)

Kerr et al. 2005 (TPM 200-400 mg dorośli oraz 5-9 mg/kg/dobę dzieci w wieku 12-16 lat, n=37 vs aktywne placebo, n=35)

Korean-Study 1999 (TPM 600 mg, n=89 vs aktywne placebo, n=85)

Biton et al. 1999 (TPM max 175, 225 lub 400 mg/dobę, n=39 vs aktywne placebo, n=41)

Elterman et al. 199 (TPM max 175, 225 lub 400 mg/dobę, n=41 vs aktywne placebo, n=45)

Sachdeo et al. 1999 (TPM 6 mg/kg/dobę, n=46 vs aktywne placebo, n=49)

Sharief et al. 1996 (TPM 400 mg, n=23 vs aktywne placebo, n=24)

Tassinari et al. 1996 (TPM 600 mg lub max tolerowana dawka, n=30 vs aktywne placebo, n=30)

Ben-Menachem et al. 1996 (TPM do 800 mg, n=28 vs aktywne placebo, n=28)

Faught et al. 1996 (TPM 200 mg, n=45 vs TPM 400 mg, n=45 vs TPM 600 mg, n=46 vs aktywne placebo, n=45)

Privitera et al. 1996 (TPM 600 mg, n=48 vs TPM 800 mg, n=48 vs TPM 1000 mg, n=47 vs aktywne placebo, n=47)

Wigabatryna

Bruni et al., 2000 (VGB do 4000 mg, n=58 vs aktywne placebo, n=53)

Dean et al. 1999 (VGB 3000 mg, n=43 vs VGB 6000 mg, n=41 vs aktywne placebo, n=45)

French et al. 1996 (VGB 3000 mg, n=92 vs aktywne placebo, n=90)

Zonisamid

Brodie et al. 2005 (ZNS 100mg, n=54 vs ZNS 300 mg, n=45 vs ZNS 500 mg, n=101 vs aktywne placebo, n=102)

Sackellares et al. 2004 (ZNS 400-600 mg, n=78 vs aktywne placebo, n=74)

14.5. Opracowania wtórne dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia *add-on*
- w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia.

	<p>Faught et al. 2001 (ZNS 400 mg, n=98 vs ZNS 200 mg, n=55 vs ZNS 100 mg, n=86 vs aktywne placebo, n=85) Schmidt et al. 1993 (ZNS do 20 mg/kg/dobę, n=67 vs aktywne placebo, n=68)</p>
Wyniki	<p>Spadek częstości napadów padaczkowych o 50% u dzieci i dorosłych w badaniach porównujących podawanie dodatkowych leków przeciwpadaczkowych w odniesieniu do aktywnego placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inne leki przeciwpadaczkowe: N=2 450 spośród N=6 982 pacjentów (35%, zakres 14-60%), - aktywne placebo: N=606 spośród N=4 124 pacjentów (15%, zakres 0-39%), - inne leki przeciwpadaczkowe vs aktywne placebo (ważona różnica ryzyka) WRD=21% (95% CI: 19-24, z=17,13, p<0,001). <p>Ustąpienie napadów padaczkowych u dzieci i dorosłych w badaniach porównujących podawanie dodatkowych leków przeciwpadaczkowych w odniesieniu do aktywnego placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inne leki przeciwpadaczkowe N=339 spośród N=4 134 pacjentów (8,2%, zakres 0,35%), - aktywnego placebo N=51 spośród N=2 420 pacjentów (2,1%, zakres 0-17%), - inne leki przeciwpadaczkowe vs aktywne placebo (ważona różnica ryzyka) WRD=6% (95% CI: 4-8, z=6,47, p<0,001), <p>Żaden z zanalizowanych czynników: data publikacji (przed 2001 rokiem oraz 2001 rok i później), wiek (dorośli i dzieci), nie miał większego wpływu na ustąpienie napadów padaczkowych.</p>
Wnioski autorów Uwagi	<p>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na niewielkie różnice między wynikami uzyskanymi przez pacjentów otrzymujących analizowane nowe leki przeciwpadaczkowe jako terapia wspomagająca, w porównaniu do wyników pacjentów przyjmujących jako terapię wspomagającą aktywne placebo w leczeniu padaczki lekoopornej. Autorzy opracowania przypuszczają, że na uzyskane wyniki wpływ mogła mieć umiarkowana heterogeniczność uwzględnionych danych. Wyniki metaanalizy wskazują również na konieczność poszukiwania nowych leków skutecznych w leczeniu lekoopornej padaczki, która stanowi istotny problem zdrowotny.</p> <p>Podsumowując, nowe leki przeciwpadaczkowe, stosowane w ramach terapii wspomagającej u pacjentów z padaczką lekooporną, wykazują nieznaczną przewagę nad aktywnym placebo, jednak heterogeniczność uwzględnionych danych mogła wpłynąć na uzyskane wyniki.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie badania, zawarte w metaanalizie, które porównywały retygabinę lub wybrane komparatory z aktywnym placebo w leczeniu padaczki lekoopornej.</p>

Tabela 105. Charakterystyka metaanalizy Rheims S. et al. 2011 [188].

Tytuł Autorzy Czasopismo/baza danych	<p>Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. Rheims S., Perucca E., Cucherat M., Ryvlin P. Epilepsia. 2011; 52: 219-233.</p>
Cel	<p>Celem metaanalizy była ocena czy na wynik w zakresie efektywności klinicznej mają wpływ następujące czynniki: charakterystyka pacjentów oraz badania, zastosowanie LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i>), okres obserwacji, roku publikacji.</p>
Kryteria włączenia badań	<p>Badania odnaleziono po przeszukaniu 2 baz danych, obejmujących okres od 1960 do 20 czerwca 2009 roku. Przeszukano również abstrakty <i>International League Against Epilepsy (ILAE)</i> i <i>Annual Meetings of the American Society</i> oraz <i>American Academy of Neurology</i>, piśmiennictwo odnalezionych publikacji oraz rejestry na stronach internetowych. Skontaktowano się również z firmami farmaceutycznymi odnośnie danych niepublikowanych. Poszukiwano badań, które spełniały następujące kryteria włączenia: ocena efektywności klinicznej jako punktu końcowego; informacje o liczbie ramiom w badaniu oraz przyjmowanych dawkach leków; minimalny okres początkowy 4 tygodnie, a okres leczenia 6 tygodni; informacje o liczbie osób, które odpowiedziały na leczenie (co najmniej 50% redukcja częstotliwości napadów padaczkowych względem wartości początkowej; informacje o pacjentach, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn; wyniki odnoszące się do populacji ITT.</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Populacja	Pacjenci ze zdiagnozowaną lekooporną padaczką, napady częściowe.
Interwencja	Leki stosowane jako terapia wspomagająca: briwaracetam, karisbamat, diwalproeks, eslikarbazepina, gabapentyna , lakoamid , lamotrygina , lewetiracetam , lozigamon, okskarbazepina , pregabalina, retygabina , remacemid, rufinamid, tiagabina , topirammat , wigabatryna , zonisamid.
Badania włączone	<p>Badania RCT, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo, leczenie za pomocą terapii wspomagającej, osoby dorosłe. 63 badania dotyczące 20 leków przeciwpadaczkowych; N=14 076 pacjentów, około 1/3 pacjentów otrzymywało aktywne placebo.</p> <p>Briwaracetam (AED 5 mg, 20 mg, 50 mg, 150 mg N=259 vs aktywne placebo N=106) French & von Rosenstiel, 2007; van Paesschen & vonRosenstiel, 2007</p> <p>Karizbamat (AED 100 mg, 300 mg, 600 mg, 1200 mg N=428 vs aktywne placebo N=109) Faught et al., 2008</p> <p>Diwalproeks (AED 90 mg/kg N=77 vs aktywne placebo N=70) Willmore et al., 1996</p> <p>Eslikarbazepina (AED 400 mg, 800 mg, 1200 mg N=760 vs aktywne placebo N=290) Ben-Menachem et al., 2008; Gil-Nagel et al., 2008; Elger et al., 2009</p> <p>Gabapentyna (AED 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1800 mg N=586 vs aktywne placebo N=373) UK, 1990; Sivenius et al., 1991; US, 1993; Anhut et al., 1994; Yamauchi et al., 2006</p> <p>Lakoamid (AED 200 mg, 400 mg, 600 mg N=643 vs aktywne placebo N=260) Ben-Menachem et al., 2007; Halasz et al., 2009</p> <p>Lamotrygina (AED 200-500 mg N=331 vs aktywne placebo N=267) Binnie et al., 1989; Jawad et al., 1989; Loiseau et al., 1990; Matsuo et al., 1993; Schapel et al., 1993; Schmidt et al., 1993a; Smith et al., 1993; Messenheimer et al., 1994; Boas et al., 1996</p> <p>Lamotrygina o przedłużonym uwalnianiu (AED 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg N=121 vs aktywne placebo N=122) Naritoku et al., 2007</p> <p>Lewetiracetam (AED 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg N=639 vs aktywne placebo N=359) Ben-Menachem & Falter, 2000; Cereghino et al., 2000; Shorvon et al., 2000; Tsai et al., 2006; Xiao et al., 2009</p> <p>Lewetiracetam o przedłużonym uwalnianiu (AED 1000 mg N=79 vs aktywne placebo N=79) Peltola et al., 2009</p> <p>Lozigamon (AED 1200 mg, 1500 mg N=278 vs aktywne placebo N=189) Bauer et al., 2001; Baulac & Klement, 2003</p> <p>Okskarbazepina (AED 600 mg, 1200 mg, 2400 mg N=521 vs aktywne placebo N=173) Barcs et al., 2000</p> <p>Pregabalina (AED 50 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg N=1148 vs aktywne placebo N=1427) French et al., 2003; Arroyo et al., 2004; Beydoun et al., 2005; Elger et al., 2005; Lee et al., 2009</p> <p>Remacemid (AED 300 mg, 600 mg, 800 mg, 1200 mg N=386 vs aktywne placebo N=128) Chadwick et al., 2002; Jones et al., 2002</p> <p>Retygabina (AED 600 mg, 900 mg, 1200 mg N=817 vs aktywne placebo N=427) Porter et al., 2007; Brodie & Mansbach, 2008; French & Mansbach, 2008</p> <p>Rufinamid (AED 3200 mg N=156 vs aktywne placebo N=157) Brodie et al., 2009</p> <p>Tiagabina (AED 16 mg, 32 mg, 56 mg N=494 vs aktywne placebo N=275) Sachdeo et al., 1997; Kalviainen et al., 1998; Uthman et al., 1998</p> <p>Topirammat (AED 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1000 mg N=812 vs aktywne placebo N=417) Ben-Menachem et al., 1996; Faught et al., 1996; Privitera et al., 1996; Rosenfeld et al., 1996; Sharief et al., 1996; Tassinari et al., 1996; Korean, 1999; Yen et al., 2000; Guberman et al., 2002</p> <p>Wigabatryna (AED 1000 mg, 3000 mg, 6000 mg N=280 vs aktywne placebo N=188)</p>

14.5. Opracowania wtórne dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia *add-on*
- w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia.

	<p>French et al., 1996; Dean et al., 1999; Bruni et al., 2000 <u>Zonisamid</u> (AED 100 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg N=498 vs aktywne placebo N=347) Schmidt et al., 1993b; Faught et al., 2001; Sackellaes et al., 2004; Brodie et al., 2005</p>
Wyniki	<p>Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie był istotnie i pozytywnie skorelowany z czasem trwania leczenia ($p=0,038$), w przypadku aktywnego placebo korelacja była marginalnie nieistotna ($p=0,059$).</p> <p>Efekt placebo był istotnie większy w fazie leczenia podtrzymującego w porównaniu do całego okresu leczenia ($p=0,005$). W przypadku leków przeciwpadaczkowych nie obserwowano korelacji między odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie i fazą leczenia podtrzymującego ($p=0,136$).</p> <p>Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie zwiększał się z upływem czasu, czyli zależał od roku publikacji badania, zarówno w przypadku leków przeciwpadaczkowych ($p<0,001$), jak i aktywnego placebo ($p=0,001$).</p> <p>Analiza LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i>) uwzględniająca również wyniki pacjentów, którzy nie ukończyli fazy podwójnie zamaskowanej, zawiązała odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, zarówno w przypadku leków przeciwpadaczkowych ($p<0,001$), jak i aktywnego placebo ($p=0,001$), w porównaniu do analizy uwzględniającej wyniki pacjentów, którzy ukończyli całe badanie <i>completer-based</i>, a zawiązanie korelowało pozytywnie z odsetkiem pacjentów, którzy się wycofali z badań ($n=61$, $r=0,919$, $p<0,001$).</p> <p>Metaanaliza wykazała duże różnice w skuteczności poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w odniesieniu do dawki i rodzaju analizy (<i>completer-based</i> lub LOCF), jednak wyniki nie były statystycznie istotne z powodu ograniczeń mocy testów. Skuteczność wyrażono jako ryzyko względne odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie - analiza <i>completer-based</i>:</p> <p>Lewetiracetam RR=3,42 (95% CI: 2,32-5,03), Topiramát RR=2,27 (95% CI: 1,65-3,11), Gabapentyna RR=2,22 (95% CI: 1,54-3,21), Retygabina RR=1,99 (95% CI: 1,51-2,62).</p> <p>Nieistotne różnice wystąpiły również w przypadku zastosowania analizy LOCF.</p>
Wnioski autorów Uwagi	<p>Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących leki przeciwpadaczkowe, stosowane jako terapia wspomagająca leczenie padaczki lekoopornej, Autorzy opracowania zdecydowali o pośrednim porównaniu analizowanych leków z wykorzystaniem wspólnego komparatora (aktywnego placebo). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na ograniczoną liczbę badań klinicznych, które analizowały określone dawki poszczególnych leków przeciwpadaczkowych. Ponadto, wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych były w różny sposób analizowane i przedstawiane przez ich autorów. Uzyskane w ten sposób wyniki wskazują na brak właściwych danych do przeprowadzenia metaanalizy, która mogłaby dostarczyć klinicznie istotnych informacji w zakresie efektywności klinicznej obecnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Metaanaliza wyników badań wykazała duże różnice w skuteczności poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w odniesieniu do dawki i rodzaju analizy, jednak wyniki nie były statystycznie istotne z powodu ograniczeń mocy testów. Metaanaliza odnalezionych badań klinicznych pokazuje również jak istotne znaczenie mają zastosowane metody badawcze.</p> <p>Podsumowując, Autorzy opracowania wskazują na brak badań bezpośrednio porównujących leki przeciwpadaczkowe oraz różnice w metodyce badań utrudniające lub uniemożliwiające przeprowadzenie metaanalizy wyników badań. Metaanaliza wykazała duże różnice w skuteczności poszczególnych leków przeciwpadaczkowych, jednak wyniki nie były statystycznie istotne z powodu ograniczeń mocy testów.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie badania, zawarte w metaanalizie, które porównywały retygabinę lub wybrane komparatory z aktywnym placebo w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 106. Charakterystyka przeglądu Maguire M. et al. 2011 (opisano w oparciu o abstrakt) [189].

Tytuł Autorzy Czasopismo/baza danych	Epilepsy (partial). Maguire M., Marson A.G., Ramaratnam S. Clin. Evid. 2011; p: 1214.
Cel	Celem przeglądu było omówienie efektów leczenia przeciwpadaczkowego po pojedynczym napadzie, skuteczności monoterapii w leczeniu napadów częściowych, skuteczności terapii wspomagającej u chorych na padaczkę lekooporną, skutków zaprzestania leczenia u pacjentów w stanie remisji choroby, wpływu leczenia na zachowanie i samopoczucie pacjentów, skutków zabiegu chirurgicznego u pacjentów z padaczką lekooporną płata skroniowego.
Kryteria włączenia badań	Badania odnaleziono po przeszukaniu baz danych: <i>Medline, Embase, The Cochrane Library</i> i innych baz. Przeszukanie objęło okres do czerwca 2009 roku. Uwzględniono również doniesienia o działaniach niepożądanych pochodzące z takich źródeł jak: FDA i MHRA.
Populacja	Pacjenci ze zdiagnozowaną lekooporną padaczką, napady częściowe.
Interwencja	Leki stosowane jako terapia wspomagająca: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, kwas walproinowy, topiramát , allopurinol, eslikarbazepina, gabapentyna , lakozamid , lamotrygina , lewetiracetam , lozigamon, okskarbazepina , retygabina , tiagabina , wigabatryna , zonisamid.
Badania włączone	Przeglądy systematyczne (83), badania RCT i obserwacyjne. Ponieważ przegląd opisano na podstawie abstraktu, brak szczegółowych informacji jakie dokładnie publikacje zostały uwzględnione w omawianym opracowaniu wtórnym.
Wnioski autorów Uwagi	W monoterapii napadów częściowych stosowano: karbamazepinę, gabapentynę, lamotryginę, lewetiracetam, fenobarbital, fenytoinę, kwas walproinowy i topitamat. W leczeniu II rzutu lekoopornej padaczki stosowano: allopurinol, eslikarbazepinę, gabapentynę, lakozamid, lamotryginę, lewetiracetam, lozigamon, okskarbazepinę, retygabinę, tiagabinę, topiramát, wigabatrynę, zonisamid. W leczeniu napadów częściowych i uogólnionych stosuje się również terapię behawioralną: biofeedback, terapię behawioralno-poznawczą, programy edukacyjne, terapię rodzinną, terapię relaksacyjną (samą lub w połączeniu z terapią modyfikacji zachowania, jogę) oraz zabiegi chirurgiczne w leczeniu lekoopornej padaczki płata skroniowego: leżonektomię, lobetomię płata skroniowego, stymulację nerwu błędnego). Brak bardziej szczegółowych wyników oraz wniosków, ze względu na brak pełnotekstowej publikacji.

Tabela 107. Charakterystyka przeglądu Craig D. et al. 2011 [190].

Tytuł Autorzy Czasopismo/baza danych	Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal. Craig D, Rice S, Paton F, Fox D, Woolacott N. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011.
Cel	Ocena efektywności klinicznej i kosztów leku retygabina w porównaniu do aktywnych komparatorów i aktywnego placebo w ramach zarejestrowanego wskazania u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną (napady częściowe proste lub złożone) opracowana na podstawie dokumentu przedstawionego przez producenta. Zgodnie ze specyfikacją producenta, retygabina była oceniana dla wąskiej populacji pacjentów określonej jako "uporczywie" oporna na leczenie. Zawiężenie populacji było także przyczyną ograniczenia komparatorów do: eslikarbazepiny, lakozamidu, pregabaliny, tiagabiny i zonisamidu oraz rezygnacji z porównania z: gabapentyną, lamotryginą, lewetiracetamem, okskarbazepiną, walproinianem sodu i topiramatem.

14.5. Opracowania wtórne dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia *add-on*
- w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia.

<p>Kryteria włączenia badań</p>	<p>Randomizowane badania kliniczne (w układzie równoległym lub naprzemiennym, jeśli dane z pierwszego okresu odpowiadały badaniom równoległym), w których można było wyróżnić trwającą co najmniej 8 tygodni fazę podtrzymującą (z ustaloną dawką leku) oraz trwającą co najmniej 4 tygodnie prospektywną fazę wstępną. Włączano badania opublikowane we wszystkich językach w formie pełnych tekstów lub abstraktów konferencyjnych.</p> <p>Przegląd systematyczny dotyczył wszystkich wyszczególnionych przez NICE baz danych (<i>MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, Cochrane Library</i>). Przeprowadzono także przegląd: <i>Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index, National Guidelines Clearinghouse, National Library of Guidelines, National Horizon Scanning Centre, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform, TRIP Database, OAIster, European Medicines Agency and US Food and Drugs Administration</i>. Wyszukiwanie dotyczyło opublikowanych badań odnoszących się do: retygabiny, lakozamidu, zonisamidu, pregabaliny, tiagabiny, stosowanych w leczeniu padaczki. Strategię wyszukiwania określono jako prawidłową. Wyszukiwanie nierandomizowanych prób klinicznych ograniczono do tych, w których pacjentów biorących udział w głównych badaniach klinicznych dotyczących retygabiny poddano dalszej obserwacji.</p>
<p>Populacja</p>	<p>Pacjenci z lekooporną padaczką częściową (prostą, złożoną, z wtórnym uogólnieniem lub bez, napadami toniczno-klonicznymi), niewłaściwie kontrolowaną, mimo stosowania jednego lub więcej leków przeciwpadaczkowych.</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Retygabina stosowana co najmniej przez 8 tygodni w ramach fazy podtrzymującej (z ustaloną dawką leku).</p> <p>Komparator: alternatywny lek przeciwpadaczkowy stosowany w ramach terapii wspomagającej (eslikarbazepina, lakozamid, pregabalina, tiagabina, zonisamid) lub aktywne placebo.</p>
<p>Badania włączone</p>	<p>Retygabina (AED 600-1200 mg N=1295 vs aktywne placebo N=828) Badanie 205 (Porter 2007), Badanie 301 (French - nieopublikowane i French 2009), Badanie 302 (Brodie 2010), Badanie 212, Badanie 303, Badanie 304</p> <p>Eliskarbazepina (AED: 400-1200 mg N=760 vs aktywne placebo N=290) Ben Menachem et al 2010, Elger et al 2009, Gil-Nagel et al 2009</p> <p>Lakozamid (AED: 200-600 mg N=944 vs aktywne placebo N=364) Ben-Menachem et al 2007, Chung et al 2010, Halasz et al 2009</p> <p>Pregabalina (AED: 50-600 mg N=1048 vs aktywne placebo: N=427) Arroyo et al 2004, Beydoun et al 2005, Elger et al 2005, French et al 2003, Lee et al 2009</p> <p>Tiagabina (AED: 16-56 mg N=494 vs aktywne placebo: N=275) Kalviainen et al 1998, Sachdeo et al 1997, Uthman et al 1998</p> <p>Zonisamid (AED: 100-600 mg N=380 vs aktywne placebo: N=262) Brodie et al 2005, Sackellares et al 2004, Schmidt et al 1993</p>
<p>Wyniki</p>	<p>Metaanaliza wyników badań w odniesieniu do odsetka odpowiedzi na leczenie:</p> <p>Retygabina: OR=2,79 [95% CI: 2,08; 3,76] w fazie podwójnie zamaskowanej i OR=2,55 [95% CI: 1,93; 3,35] w fazie podtrzymującej,</p> <p>Tiagabina OR=4,16 [95% CI: 2,26; 7,67] w fazie leczenia podwójnie zamaskowanej i OR=2,40 [95% CI: 0,79; 7,27] w fazie podtrzymującej.</p> <p>Metaanaliza wyników badań w odniesieniu do całkowitej redukcji napadów padaczkowych:</p> <p>Retygabina: OR=2,54 [95% CI: 0,92; 6,98] w fazie podwójnie zamaskowanej i OR=2,53 [95% CI: 1,11; 5,76] w fazie podtrzymującej.</p> <p>Zestawienie danych dotyczących rodzaju przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem retygabiny (wyniki pochodzą z 3 badań klinicznych porównujących retygabiny z aktywnym placebo, uwzględniono populację, w której oceniano bezpieczeństwo).</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Stosowany lek przeciwpadaczkowy	Aktywne Placebo (N=427)	Retygabina			
		600 mg/dobę (N=281)	900 mg/dobę (N=273)	1200 mg/dobę (N=259)	Ogółem (N=813)
Karbamazepina	277 (64.9%)	207 (73.7%)	203 (74.4%)	171 (66.0%)	581 (71.5%)
Fenytoina	112 (26.2%)	73 (26.0%)	51 (18.7%)	87 (33.6%)	211 (26.0%)
Pregabalina	43 (10.1%)	32 (11.4%)	24 (8.8%)	16 (6.2%)	72 (8.9%)
Zonisamid	39 (9.1%)	19 (6.8%)	21 (7.7%)	19 (7.3%)	59 (7.3%)
Tiagabina	20 (4.7%)	19 (6.8%)	23 (8.4%)	10 (3.9%)	52 (6.4%)
Lakozamid	8 (1.9 %)	7 (2.5%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	13 (1.6%)
Eslikarbazepina	11 (2.6%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	7 (2.7%)	14 (1.7%)
Lamotrygina	192 (45.0%)	108 (38.4%)	113 (41.4%)	117 (45.2%)	338 (41.6%)
Kwas walproinowy	181 (42.4%)	121 (43.1%)	108 (39.6%)	92 (35.5%)	321 (39.5%)
Topiramát	150 (35.1%)	88 (31.3%)	97 (35.5%)	91 (35.1%)	276 (33.9%)
Lewetiracetam	109 (25.5%)	72 (25.6%)	64 (23.4%)	53 (20.5%)	189 (23.2%)
Gabapentyna	46 (10.8%)	49 (17.4%)	56 (20.5%)	33 (12.7%)	138 (17.0%)
Okskarbazepina	94 (22.0%)	47 (16.7%)	49 (17.9%)	38 (14.7%)	134 (16.5%)

Najwięcej pacjentów uczestniczących w badaniach z zastosowaniem retygabiny przyjmowało karbamazepinę (71,5%), nieco mniej chorych leczono za pomocą lamotryginy (41,6%), kwasu walproinowego (39,5%), topiramatu (33,9%), fenytoina (26,0%), lewetiracetamu (23,2%), gabapentyna (17,0%) i okskarbazepina (16,5%). Jedynie po kilka % pacjentów stosowało inne leki przeciwpadaczkowe: pregabalinę, zonisamid, tiagabinę, lakozamid, eslikarbazepinę.

Wnioski autorów Uwagi

Na podstawie randomizowanych badań klinicznych o wysokiej jakości stwierdzono, że retygabina w dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg na dobę jest skuteczniejsza niż aktywne placebo jako terapia wspomagająca u pacjentów z napadami częściowymi. Obserwuje się minimalny wpływ na jakość życia pacjentów. Rezygnacje z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych są częste i związane z dawką leku.

Wyniki przeglądu systematycznego oraz metaanalizy świadczą o tym, że uwzględnione komparatory: eslikarbazepina, lakozamid, pregabalina, tiagabina, zonisamid również są skuteczniejsze niż aktywne placebo jako terapia wspomagająca u pacjentów z napadami częściowymi, ale nie ma znaczących różnic między ich efektywnością, a efektywnością retygabiny.

Podsumowując, leki przeciwpadaczkowe nowej generacji (retygabina oraz eslikarbazepina, lakozamid, pregabalina, tiagabina, zonisamid) są skuteczniejsze od aktywnego placebo, ale wykazują się podobną skutecznością między sobą.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie badania, zawarte w metaanalizie, które porównywały retygabinę lub wybrane komparatory z aktywnym placebo w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

14.5. Opracowania wtórne dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia *add-on*
- w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia.

Tabela 108. Charakterystyka metaanalizy Ryvlin P. et al. 2011 [191].

Tytuł	Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo controlled randomised trials.
Autorzy	Ryvlin P, Cucherat M, Theims S.
Czasopismo/baza danych	Lancet Neurol. 2011; 10: 961-968.
Cel	Celem przeglądu było przedstawienie częstości występowania nagłych, nieoczekiwanych zgonów u chorych na padaczkę (SUDEP) oraz częstości zgonów z innych przyczyn.
Kryteria włączenia badań	Badania odnaleziono po przeszukaniu baz danych: <i>Medline</i> i <i>The Cochrane Library</i> . Przeszukanie objęło okres od 1 stycznia 1960 roku do 31 grudnia 2010 roku. Uwzględniono również doniesienia z rejestrów: <i>ISRCTN</i> , <i>the metaRegister of Controlled Trials</i> , <i>ClinicalTrials.gov</i> , <i>Cochrane meta-analyses of AEDs</i> oraz piśmiennictwo odnalezionych publikacji. Poszukiwano badań RCT, podwójnie zamaskowanych, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo.
Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną lekooporną padaczką, napady częściowe i pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne.
Interwencja	Leki: brivaracetam, karisbamat, klobazam, klonazepam, diwalproeks sodu, felbamat, ganalokson, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, kwas walproinowy, topiramát , allopurinol, eslikarbazepina, gabapentyna , lakozamid, lamotrygina , lewetiracetam , lozigamon, lorazepam, pregabalina, remacemid, rufinamid, talampanel, okskarbazepina , retygabina , tiagabina , wigabatryna , zonisamid.
Badania włączone	Badania RCT, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo. Przypadki SUDEP odnotowano w badaniach (w przypadku badań, w których SUDEP stwierdzono u pacjentów otrzymujących aktywne placebo nie podano dawek leków przeciwpadaczkowych, ani liczebności grup): Boas et al. 1996, lamotrygina vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo), Schachter et al. 1995, lamotrygina vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo), Barcs et al. 2000, okskarbazepina 600 mg (SUDEP w grupie okskaprbezpiny) vs aktywne placebo (SUDEP w grupie placebo 2 przypadki), Richens et al. 2000, remacemid vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo 2 przypadki), Chadwick et al. 2002, remacemid 600 mg (SUDEP w grupie remacemidu 2 przypadki), 1200 mg (SUDEP w grupie remacemidu) vs aktywne placebo, Elger et al. 2009, eslikarbazepina vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo), Sackellars et al. 2004, zonisamid vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo), Brodie et al. 2005, zonisamid vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo), Brodie et al. 2009 rufinamid vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo), Brodie et al. 2010, retygabina vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo 2 przypadki), Bauer et al. 2001, lozigamon vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo), Cereghino et al. 2000, lewetiracetam vs aktywne placebo (SUDEP w grupie aktywnego placebo), Kerr et al. 2005, topiramát 200 mg (SUDEP w grupie topiramatu) vs aktywne placebo , Chadwick et al. 1996, gabapentyna 1200 mg (SUDEP w grupie gabapentyny) vs aktywne placebo .
Wyniki i wnioski autorów	W 112 randomizowanych badaniach włączonych do metaanalizy odnaleziono dane o 33 zgonach, z których 20 z nich uznano za przypadki SUDEP. Zgony uznane za przypadki SUDEP oraz zgony ogółem występowały istotnie rzadziej w grupie pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, w porównaniu do grupy chorych otrzymujących aktywne placebo: odpowiednio OR=0,17 [95% CI: 0,05; 0,57; p=0,0046] i OR=0,37 [95% CI: 0,17; 0,81; p=0,0131].
Uwagi	Odsetek zgonów nie uznanych za przypadki SUDEP był podobny w obu grupach OR=0,89 [95% CI: 0,28; 2,79; p=0,84]. Odsetek przypadków SUDEP na 1000 osobo-lat oszacowano na 0,9 [95% CI: 0,2; 2,7] u pacjentów leczonych skutecznie lekami przeciwpadaczkowymi i na 6,9 [95% CI: 3,8; 11,6] u chorych otrzymujących aktywne placebo oraz na 3,7 [95% CI: 0,1; 20,6] u pacjentów leczonych nieskutecznie lekami przeciwpadaczkowymi. Podsumowując , terapia za pomocą leków przeciwpadaczkowych w odpowiednich dawkach może zmniejszyć 7-krotnie ryzyko wystąpienia przypadków SUDEP w porównaniu do aktywnego placebo u pacjentów z lekooporną padaczką. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie badania, zawarte w metaanalizie, które porównywały retygabinę lub wybrane komparatory z aktywnym placebo w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 109. Charakterystyka metaanalizy Guekht AB. et al. 2010 [192].

Tytuł Autorzy Czasopismo/baza danych	Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. Guekht AB, Korczyn AD, Bondareva IB, Gusev EI. Epilepsy & Behavior, 2010; 17: 64-69.
Cel	Celem opracowania była ocena: średniego efektu placebo leków przeciwpadaczkowych stosowanych w terapii ogniskowej lekoopornej padaczki, zmienności w odsetku odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej aktywne placebo między badaniami, korelacji między efektem placebo i projektem badań, związku między oszacowanymi parametrami skuteczności w grupie leczonej aktywnie i w grupie otrzymującej aktywne placebo oraz czy istnieją różnice w odsetku odpowiedzi na leczenie i aktywnym placebo między badaniami na przestrzeni ostatnich lat.
Kryteria włączenia badań	Randomizowane badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo, w układzie równoległym, w których stosowano terapię wspomagającą u chorych na napady padaczkowe częściowe. W celu odnalezienia badań, przeszukano bazę <i>Medline</i> w okresie od września 1979 roku do stycznia 2008 roku.
Populacja	Pacjenci z padaczką częściową (z wtórnym uogólnieniem lub bez).
Interwencja	Leki: topiramát, lewetiracetam, tiagabina , pregabalina, zonisamid, wigabatryna, retygabina, lakoamid , lozigamon, eslikarbazepina, remacemid.
Badania włączone	Randomizowane badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo, w układzie równoległym, w których stosowano terapię wspomagającą u chorych na napady padaczkowe częściowe (nie podano jakie dawki leków stosowano w badaniach). <u>Retygabina:</u> Porter et al. 2007, ogółem N=396 vs aktywne placebo N=96. <u>Topiramát:</u> Privitera et al 1996, ogółem N=190, aktywne placebo N=47, Faight et al 1996, ogółem N=181, aktywne placebo N=45, Sharief et al 1996, ogółem N=47, aktywne placebo N=24, Ben-Menachem et al 1996, ogółem N=56, aktywne placebo N=28, Guberman et al 2002, ogółem N=263, aktywne placebo N=92, Tassinari et al 1999, ogółem N=60, aktywne placebo N=30, Yen et al 2000, ogółem N=46, aktywne placebo N=23. <u>Lewetiracetam:</u> Cereghino et al 2000, ogółem N=294, aktywne placebo N=95, Tsai et al 2006, ogółem N=94, aktywne placebo N=47, Shorvon et al 2000, ogółem N=324, aktywne placebo N=112. <u>Eliiskarbazepina</u> Elger et al 2007, ogółem N=143 vs aktywne placebo N=47. <u>Lakoamid</u> Ben-Menachem et al 2007, ogółem N=415 vs aktywne placebo N=96. <u>Lozigamon</u> Baulac et al 2003, ogółem N=264 vs aktywne placebo N=85, Bauer et al 2001, ogółem N=203 vs aktywne placebo N=104. <u>Pregabalina</u> Arroyo et al 2004, ogółem N=287, aktywne placebo N=96, Beydoun et al 2005, ogółem N=312, aktywne placebo N=98, Elger et al 2005, ogółem N=341, aktywne placebo N=73. <u>Tiagabina</u> Kalviainen et al 1998, ogółem N=154, aktywne placebo N=77. <u>Zonisamid</u>

14.5. Opracowania wtórne dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia *add-on*
- w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia.

	<p>Brodie et al 2005, ogółem N=152, aktywne placebo N=74, Sackellares et al 2004, ogółem N=347, aktywne placebo N=119, Faight et al 2001, ogółem N=170, aktywne placebo N=72.</p> <p>Wigabatryna</p> <p>French et al 1996, ogółem N=182, aktywne placebo N=90, Bruni et al 2000, ogółem N=111, aktywne placebo N=53, Dean et al 1999, ogółem N=174, aktywne placebo N=45.</p> <p>Remacemid</p> <p>Chadwick et al 2002, ogółem N=219 vs aktywne placebo N=58, Jones et al 2002, ogółem N=237 vs aktywne placebo N=60.</p>
<p>Wyniki i wnioski autorów</p> <p>Uwagi</p>	<p>Na podstawie 27 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących 5662 pacjentów, w tym 1887 chorych otrzymujących aktywne placebo, oceniono efekt placebo na 12,5% [95% CI: 10,03; 14,94]. Skuteczność aktywnego placebo w większości badań (20 z 27 badań) oceniono jako istotną statystycznie. Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy medianą częstości napadów w okresie wstępnym i odsetkiem odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej aktywne placebo (współczynnik korelacji Spearmana $r=-0,216$, $p=0,31$). Wykazano jednak istotną heterogenność badań, ponieważ odsetek odpowiedzi na aktywne placebo wyniósł od 0% do 28% w poszczególnych badaniach ($p<0,0001$). Odsetek odpowiedzi na aktywne placebo był istotnie skorelowany ze skutecznością leków przeciwpadaczkowych (współczynnik korelacji Spearmana $r=0,52$, $p<0,01$). Jednak, OR wyniosło 3,51 [95% CI: 2,99; 4,11], co wskazuje na większy odsetek odpowiedzi na leki przeciwpadaczkowe w porównaniu do odsetka odpowiedzi na aktywne placebo. Metaanaliza nie wykazała również istotnej korelacji pomiędzy odsetkiem odpowiedzi na aktywne placebo i rokiem publikacji wyników badania (współczynnik korelacji Spearmana $r=0,361$, $p=0,064$) oraz między odsetkiem odpowiedzi na leki przeciwpadaczkowe i rokiem publikacji wyników badania (współczynnik korelacji Spearmana $r=0,226$, $p=0,313$).</p> <p>Podsumowując, metaanaliza wykazała istnienie efektu placebo w randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem chorych na padaczkę lekooporną.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie badania, zawarte w metaanalizie, które porównywały retygabinę lub wybrane komparatory z aktywnym placebo w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).</p>

Tabela 110. Charakterystyka przeglądu Huda S. et al. 2011 [193].

<p>Tytuł</p> <p>Autorzy</p> <p>Czasopismo/baza danych</p>	<p>Retigabine add-on for refractory partial-onset seizures. Huda S, Shukralla A, Marson AG. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 10: 1-7.</p>
<p>Cel</p>	<p>Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej u pacjentów z lekooporną padaczką częściową.</p>
<p>Kryteria włączenia badań</p>	<p>Randomizowane badania kliniczne, podwójnie lub pojedynczo zamaskowane lub bez zamaskowania, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo lub inny lek, w układzie równoległym lub naprzemiennym, w których stosowano terapię wspomagającą u chorych na napady padaczkowe częściowe. W celu odnalezienia badań, przeszukano bazy: <i>Medline</i>, <i>CENTRAL</i> i <i>The Cochrane Epilepsy Group Specialized Register</i>.</p>
<p>Populacja</p>	<p>Pacjenci z lekooporną padaczką częściową (napady proste, złożone lub wrótnie uogólnione toniczno-kloniczne).</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Retygabina. Komparator: aktywne placebo lub inny lek przeciwpadaczkowy lub retygabina w innej dawce.</p>
<p>Badania włączone</p>	<p>Randomizowane badania kliniczne, podwójnie lub pojedynczo zamaskowane lub bez zamaskowania, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo lub inny lek, w układzie równoległym lub naprzemiennym, w których stosowano terapię wspomagającą u chorych na napady padaczkowe częściowe.</p>
<p>Wnioski autorów</p>	<p>Opracowanie nie zawiera żadnych wyników i wniosków, ponieważ jest to protokół.</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 111. Charakterystyka przeglądu NHSC 2009 [194].

Tytuł Autorzy Czasopismo/baza danych	Retigabine for partial onset epilepsy - refractory. NHSC National Horizon Scanning Centre. April 2009.
Cel	Celem opracowania HTA była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej u pacjentów z padaczką częściową, oporną na dotychczasowe leczenie.
Kryteria włączenia badań	Badania kliniczne, w których stosowano retygabinę (nie podano jakie bazy przeszukano).
Populacja	Pacjenci z lekooporną padaczką częściową.
Interwencja	Retygabina.
Badania włączone	Randomizowane badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo, w układzie równoległym, w których stosowano terapię wspomagającą u chorych na napady padaczkowe częściowe, odporne na leczenie. RESTORE1: N=301 ogółem retygabina 1200 mg vs aktywne placebo, RESTORE2: N=538 ogółem retygabina 600 mg, 900 mg vs aktywne placebo, Porter et al 2007, N=399 ogółem retygabina 600 mg, 900 mg, 1200 mg vs aktywne placebo.
Wnioski autorów Uwagi	Retygabina jest nowym lekiem przeciwpadaczkowym, działającym jako agonista kanałów potasowych neuronów oraz pozytywny modulator GABA-ergicznego neuroprzewodzenia. Stymuluje również syntezę GABA oraz wpływa w pewnym stopniu na aktywność kanałów sodowych i wapniowych. Zalecane jest stosowanie retygabiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, w dawkach 600, 900 lub 1200 mg/dobę, w 3 podzielonych dawkach. W badaniach II fazy testowana jest również skuteczność retygabiny w neuralgii po przebytych półpaścu. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na skuteczność retygabiny i jej dobrą tolerancję. Badanie RESTORE2 wykazało, że 8% pacjentów leczonych retygabiną i tylko 2% chorych otrzymujących aktywne placebo nie doświadczało napadów w fazie podtrzymującej stosowania leku ($p < 0,03$). Koszty podawania retygabiny nie są dotychczas znane. Podsumowując , wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych wskazują na istotnie większą skuteczność retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie badania, zawarte w metaanalizie, które porównywały retygabinę z aktywnym placebo w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).

Tabela 112. Charakterystyka Raportu CHMP 2011 [195].

Tytuł Autorzy Czasopismo/baza danych	CHMP assessment report: Trobalt; International Nonproprietary Name: retigabine. Procedure No. EMEA/H/C/001245.
Cel	Celem raportu była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa retygabiny stosowanej u pacjentów z padaczką, oporną na dotychczasowe leczenie.
Kryteria włączenia badań	Badania randomizowane, podwójnie zamaskowane, fazy II lub III, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo, oraz dodatkowo - badania otwarte, bez grupy kontrolnej (nie podano jakie bazy przeszukano).
Populacja	Pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną.
Interwencja	Retygabina.

14.5. Opracowania wtórne dotyczące stosowania retygabiny w ramach terapii wspomagającej – tzw. terapia *add-on*
- w leczeniu padaczki lekoopornej – III linia leczenia.

Badania włączone	<p><u>Badania randomizowane, zamaskowane z grupą kontrolną w formie aktywnego placebo:</u></p> <p>Badanie 205 (retygabina 600 mg n=101, 900 mg n=95, 1200 mg n=106 vs aktywne placebo, n=97), Badanie 301 (retygabina 1200 mg, w przypadku nietolerancji: 1 050 mg, n=154 vs aktywne placebo, n=152), Badanie 302 (retygabina 600 mg n=181, 900 mg, n=179 vs aktywne placebo n=179).</p> <p><u>Badania dodatkowe:</u></p> <p>Badania 200/201 (retygabina < 400 mg n=5, < 1200 mg n=23, < 2 400 mg n=18), Badanie 202 (retygabina < 1 600 mg + kwas walproinowy n=8, retygabina < 1 600 mg + karbamazepina n=22, retygabina < 1 600 mg + fenytoina n=19, retygabina < 1 600 mg + topiramata n=11), Badanie 214 (retygabina 150-1 200 mg n=24, n=25, n=24), Badanie 212 (retygabina 900 mg n=222), Badanie 303 (retygabina 1 200 mg n=181), Badanie 304 (retygabina 900 mg n=375).</p>
Wyniki i wnioski autorów Uwagi	<p>Na podstawie wyników trzech randomizowanych, zamaskowanych badań klinicznych nie wykazano istotnej statystycznie redukcji całkowitej liczby napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem wśród pacjentów stosujących retygabinę w dawkach 600 mg i 900 mg na dobę względem stosowania aktywnego placebo. W badaniach 301 i 302 wykazano wyższość retygabiny podawanej w dawce 1 200 mg na dobę nad aktywne placebo; odsetek pacjentów, u których nastąpiła $\geq 50\%$ redukcja średniej częstości napadów padaczkowych częściowych złożonych i częściowych wtórnie uogólnionych wyniósł 22,6% w grupie otrzymującej aktywne placebo i 55,5% w grupie przyjmującej retygabinę w dawce 1200 mg/dobę ($p < 0,001$). W grupie stosującej retygabinę w dawce 400 mg raportowano istotną statystycznie redukcję częstości występowania napadów padaczkowych w ciągu 28 dni w porównaniu do aktywnego placebo (54,5% vs 18,9%).</p> <p>W badaniu 212 zaobserwowano wzrost średniego odsetka dni wolnych od napadów z 69,7% do 81,2% w okresie od fazy wstępnej do zakończenia badania. W badaniach bez grupy kontrolnej 200/201 zaobserwowano redukcję liczby napadów o 36% (ITT) lub 34% (PP) u pacjentów stosujących retygabinę w dawkach 400-1 200 mg; nie podano informacji na temat redukcji napadów w grupie przyjmującej aktywne placebo. Na podstawie wyników badania 202 dawka 1200 mg na dobę została uznana za maksymalną tolerowaną dawkę retygabiny u pacjentów z padaczką lekooporną.</p> <p>Profil bezpieczeństwa retygabiny jest korzystny. Do najczęstszych działań niepożądanych należały między innymi: zawroty głowy, zmęczenie, senność, drgawki, zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi. W grupie przyjmującej retygabinę raportowano więcej działań niepożądanych związanych z zaburzeniami czynności nerek i dróg moczowych niż w grupie stosującej aktywne placebo (17% versus 13%). Co najmniej 1 działanie niepożądane zaobserwowano u 6% pacjentów stosujących aktywne placebo i 9% pacjentów przyjmujących retygabinę. W przypadku większości punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na niewielkie różnice między wynikami uzyskanymi przez pacjentów otrzymujących retygabinę jako terapia wspomagająca, w porównaniu do wyników pacjentów kontynuujących dotychczas stosowaną terapię w skojarzeniu z aktywnym placebo w leczeniu padaczki lekoopornej. Profil bezpieczeństwa retygabiny jest korzystny, a liczba działań niepożądanych zbliżona do liczby obserwowanej wśród pacjentów przyjmujących aktywne placebo.</p> <p>Podsumowując, retygabina w dawce 1 200 mg, stosowana w ramach terapii wspomagającej u pacjentów z padaczką lekooporną, wykazała nieznaczną przewagę nad aktywnym placebo. Taka dawka jest uznana również za maksymalną tolerowaną dawkę do stosowania u pacjentów chorych na padaczkę lekooporną.</p> <p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania, zawarte w opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania retygabiny w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 113. Charakterystyka NICE 2011 [196].

Tytuł Autorzy Czasopismo/baza danych	Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy. NICE technology appraisal guidance 232.
Cel	Celem opracowania była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa retygabiny stosowanej u pacjentów z padaczką, oporną na dotychczasowe leczenie.
Kryteria włączenia badań	Badania dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Do opracowania włączono trzy randomizowane, podwójnie zamaskowane badania kliniczne - jedno fazy IIb i dwa badania fazy III, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne placebo.
Populacja	Pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną.
Interwencja	Retygabina.
Badania włączone	Badanie 205, N=399, retygabina w trzech dawkach: 600 mg, 900 mg, 1 200 mg vs aktywne placebo. RESTORE1: N=306, retygabina 1200 mg vs aktywne placebo, RESTORE2: N=539, retygabina 600 mg, 900 mg vs aktywne placebo.
Wyniki i wnioski autorów Uwagi	<p>Badanie RESTORE2 wykazało większy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano 50% lub większą redukcję częstości występowania napadów padaczkowych wśród chorych leczonych retygabiną w dawkach 600 i 900 mg w porównaniu do aktywnego placebo (38,6% vs 18,9%, $p < 0,001$ oraz 47,0% vs 18,9%, $p < 0,001$).</p> <p>W badaniach RESTOR1 i 205 zaobserwowano większy odsetek pacjentów, u których raportowano co najmniej 50% lub większą redukcję częstości występowania napadów padaczkowych wśród chorych leczonych retygabiną w dawce 1 200 mg w porównaniu do aktywnego placebo (55,5% vs 22,6%, $p < 0,001$ i 41,2% vs 25,6%, $p < 0,01$)</p> <p>Zaobserwowano brak występowania napadów padaczkowych u 7,6% osób leczonych retygabiną w dawce 1 200 mg i 1,5% przyjmujących aktywne placebo.</p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem retygabiny były: zawroty głowy (23%), senność (22%), stan splątania (9%), drżenie (8%), zaburzenia koordynacji (7%), zaburzenia pamięci (6%).</p> <p>Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na skuteczność retygabiny i jej przewagę nad aktywnym placebo. NICE rekomenduje stosowanie retygabiny jako terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej w przypadku nieskuteczności wcześniejszych terapii.</p> <p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania, zawarte w opracowaniu wtórnym, które dotyczyły podania retygabiny względem aktywnego placebo w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia).</p>

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakoamid.

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakoamid.

Aktywne placebo rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie.

14.6.1. Retygabina vs aktywne placebo

Tabela 114. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.

RETYGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
<p>Badanie 205 [1] Alves 2006, [2] Mansbach 2007, [3] Porter 2007, [15], [16], [17]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=399 Wiek: 16-70 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 30 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 30 dni (w czasie fazy wstępnej) 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych</p>	<p>Retygabina: 600 mg/dobę, n=99 retygabina 900 mg/dobę, n=95 retygabina 1 200 mg/dobę, n=106 aktywne placebo, n=96 (w 3 podzielonych dawkach). Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 300 mg/dobę i</p>	<p><u>Mediana i średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej . <u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej. <u>Odsetek pacjentów</u>, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8 tygodni fazy zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej) 	4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

RETYGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
			zwiększano ją o 150 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 600 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 2 tygodniach, przyjmujący 900 mg/dobę po 4 tygodniach, a przyjmujący 1200 mg/dobę po 6 tygodniach. Dwukrotna możliwość redukcji dawki o 100 mg między 6 a 8 tygodniem fazy podwójnie zamaskowanej.	częstość napadów. <u>Proporcja pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe. <u>Procent czasu trwania leczenia (dni)</u> , w którym napady padaczkowe nie wystąpiły. <u>Poprawa stanu klinicznego</u> oceniana przez lekarzy w oparciu o 7 stopniową skalę po zakończeniu fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, w porównaniu do stanu pacjentów sprzed rozpoczęcia leczenia. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .		
Badanie 302 [4] Brodie 2008 [5] Brodie 2010 [9] Gil-Nagel 2010 [10] Bourdette 2009 [11] Abou-Khalil 2010 [12] Gil Nagel 2010 [13] Burdette 2010	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe odogniskowe proste lub złożone, wtórnice uogólnione lub nie) N=539 Wiek: 18-75 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni (w czasie fazy wstępnej) 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Retygabina: 600 mg/dobę, n=181 retygabina 900 mg/dobę, n=178 aktywne placebo, n=179 (w 3 podzielonych dawkach). Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 300 mg/dobę i zwiększano ją o 150 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 600 mg/dobę osiągnęli swoją docelową	<u>Mediana i średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła częstość napadów.	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) • 4 tygodnie fazy przejściowej dla pacjentów zdecydowanych na kontynuację badania otwartego 	5

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.

RETYGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[14] Yacubian 2010 [15], [16], [19], [21]			dawkę po 2 tygodniach, przyjmujący 900 mg/dobę po 4 tygodniach. Brak możliwości redukcji dawki.	<u>Proporcja pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe. <u>Procent czasu trwania leczenia (dni)</u> , w którym napady padaczkowe nie wystąpiły.		
Badanie 301 [6] French 2008 [7] French 2009 [8] French 2011 [9] Gil-Nagel 2010 [10] Bourdette 2009 [11] Abou-Khalil 2010 [12] Gil Nagel 2010 [13] Burdette 2010 [14] Yacubian 2010 [15], [16], [18], [20]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=306 Wiek: 18-75 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni (w czasie fazy wstępnej) 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Retygabina 1 200 mg/dobę, n=153 aktywne placebo, n=152 (w 3 podzielonych dawkach). Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 300 mg/dobę i zwiększano ją o 150 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 1200 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 6 tygodniach. U pacjentów nie tolerujących zadanej dawki leku, zredukowano ją do 1050 mg/dobę na początku 7 tygodnia fazy podwójnie zamaskowanej.	<u>Mediana i średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła częstość napadów. <u>Proporcja pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe. <u>Procent czasu trwania leczenia (dni)</u> , w którym napady padaczkowe nie wystąpiły. <u>Poprawa stanu klinicznego</u> oceniana przez lekarzy i pacjentów w oparciu o 7 stopniową skalę po zakończeniu fazy leczenia podwójnie zamaskowanego,	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	5

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

RETYGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
				w porównaniu do stanu pacjentów sprzed rozpoczęcia leczenia. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
<u>Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono metaanalizę</u>						
Metaanaliza: Badanie 205 ([1]-[3], [15], [16]) i Badanie 302 ([4]-[5], [9]-[14], [15], [16])	Identyczny opis badania	Bardzo zbliżona charakterystyka pacjentów. Wiek 16-75 lat (16-70 lat w badaniu 205 i 18-75 lat w badaniach 301 i 302) ≥4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 21-30 dni (w czasie fazy wstępnej; 21 dni w badaniach 301 i 302 i 30 dni w badaniu 205 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (1-2 dodatkowych leków w badaniu 205 i 1-3 dodatkowych leków w badaniu 301 i 302)	Retygabina w dawce 600 mg (identyczny sposób dawkowania), możliwość redukcji dawki w badaniu 205, której brak w badaniu 302. Identyczny czas zwiększania dawki (2 tygodnie).	Identycznie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Bardzo zbliżony: <ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8-12 tygodni trwała faza podtrzymująca) 	Zbliżona (4-5)
Metaanaliza: Badanie 205 ([1]-[3], [15], [16]) i Badanie 302 ([4]-[5], [9]-[14], [15], [16])	Identyczny opis badania	Bardzo zbliżona charakterystyka pacjentów. Wiek 16-75 lat (16-70 lat w badaniu 205 i 18-75 lat w badaniach 301 i 302) ≥4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 21-30 dni (w czasie fazy wstępnej; 21 dni w badaniach 301 i 302 i 30 dni w badaniu 205 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (1-2 dodatkowych leków w badaniu 205 i 1-3 dodatkowych leków w badaniu 301 i 302)	Retygabina w dawce 900 mg (identyczny sposób dawkowania), możliwość redukcji dawki w badaniu 205, której brak w badaniu 302. Identyczny czas zwiększania dawki (4 tygodnie).	Identycznie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Bardzo zbliżony: <ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8-12 tygodni trwała faza podtrzymująca) 	Zbliżona (4-5)
Metaanaliza: Badanie 205 i Badanie 205 ([1]-[3], [15], [16])	Identyczny opis badania	Bardzo zbliżona charakterystyka pacjentów. Wiek 16-75 lat (16-70 lat w badaniu 205 i 18-75 lat w badaniach 301 i 302) ≥4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 21-30 dni (w czasie fazy wstępnej; 21 dni w badaniach 301 i 302 i 30 dni w badaniu 205 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (1-2 dodatkowych leków w badaniu 205 i 1-3 dodatkowych leków w badaniu 301 i 302)	Retygabina w dawce 1200 mg (identyczny sposób dawkowania), możliwość redukcji dawki zarówno w	Identycznie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Bardzo zbliżony: <ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8-12 tygodni trwała faza podtrzymująca) 	Zbliżona (4-5)

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramata, wigaabatryna, lakozamid.

RETYGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[16] i Badanie 301 ([6]-[8], [9]-[14], [15], [16])			badaniu 205, jak i 301. Identyczny czas zwiększania dawki (6 tygodni).		zamaskowanej (8-12 tygodni trwała faza podtrzymująca)	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.6.2. Okskarbazepina vs aktywne placebo

Tabela 115. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania okskarbazepiny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.

OKSKARBAZEPINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[22] Barcs 2000	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=694 (zrandomizowano) N=692 (populacja mITT) Wiek: 15-65 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie miesiąca (w czasie fazy wstępnej) 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Okskarbazepina: 600 mg/dobę, n=168 okskarbazepina 1 200 mg/dobę, n=177 okskarbazepina 2 400 mg/dobę, n=174 aktywne placebo, n=173 (w 2 podzielonych dawkach). Pacjenci przyjmujący 600 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 2 dniach, przyjmujący 1 200 mg/dobę po 6 dniach, a przyjmujący 2 400 mg/dobę po 14 dniach. Dopuszczano możliwość zmniejszenia dawki 2400 mg/dobę do 1800 mg/dobę.	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Proporcja pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe. <u>Ryzyko wycofania z badania</u> z powodu wystąpienia działań niepożądanych. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 28 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (2 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki, 24 tygodnie fazy podtrzymującej - stała dawka leku, 2 tygodnie - zmniejszanie dawki leku) 	3
<u>Komentarz i podsumowanie badań, które wybrano w celu przeprowadzenia porównania pośredniego lub które wybrano w celu przedstawienia wyników względem aktywnego placebo</u>						
<p>Analizowana publikacja nie spełniała kryteriów włączenia do porównania pośredniego z retygabiną przez wspólny komparator aktywne placebo z powodu długości czasu leczenia i obserwacji (28 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej vs 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej w przypadku badań, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo).</p> <p>Ze względu na bardzo zbliżoną charakterystykę badanej populacji do populacji pacjentów biorących udział w badaniach porównujących retygabinę z aktywnym placebo, przedstawiono porównanie okskarbazepiny z aktywnym placebo na podstawie wyników badania [22].</p>						

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatrýna, lakoamid.

14.6.3. Tiagabina vs aktywne placebo

Tabela 116. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania tiagabiny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.

TIAGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[23] Crawford 2001	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=44 Wiek: 18-65 lat ≥6 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej ≥25% redukcja częstotliwości napadów padaczkowych po fazie wymuszonego zwiększenia dawki 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Tiagabina 16-64 mg/dobę lub 0,60 mg/kg dziennie – aktywne placebo, n=26 Aktywne placebo - tiagabina 16-64 mg/dobę lub 0,60 mg/kg dziennie, n=18 (w 4 podzielonych dawkach) Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 12 mg/dobę i zwiększano ją o 12 mg/tydzień aż do osiągnięcia optymalnej dawki (maksymalnie 64 mg/dobę). Możliwość jednokrotnej zmiany dawki po przejściu do fazy stabilizacji.	<u>Mediana i średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego (niepodano oddzielnych wartości dla badanych grup). <u>Proporcja pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe. <u>Procent czasu trwania leczenia (dni)</u> , w którym napady padaczkowe nie wystąpiły. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 12 tygodni okresu wprowadzającego (8 tygodni wymuszonego zwiększenia dawki i 4 tygodnie fazy stabilizacji w czasie której dalej dostosowywano dawkę), • 3 tygodnie okresu wyplukiwania lub podtrzymującego dawkę, • 6 tygodni zamaskowanej fazy badania, • 3 tygodnie okresu wyplukiwania lub zwiększania dawki, • 6 tygodni zamaskowanej fazy badania, • 3 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki 	3
[24] Kalviainen 1998 [25] Brodie	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe,	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone)	Tiagabina 30 mg/dobę, n=77 Aktywne placebo, n=77	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 22 tygodnie fazy podwójnie 	4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

TIAGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
1994	międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	N=154 Wiek: 16-75 lat ≥8 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni i okres bez napadów nie dłuższy niż 28 dni (w czasie fazy wstępnej) 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	(w 3 podzielonych dawkach) Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 12 mg/dobę i zwiększono ją do 18 mg/dobę w 3 tygodniu i do 30 mg/dobę w 5 tygodniu. Możliwość zmniejszenia dawki do 24 mg/dobę w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.	<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego. <u>Procent czasu trwania leczenia (dni)</u> , w którym napady padaczkowe nie wystąpiły. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	zamaskowanej (6 tygodni wymuszonego zwiększania dawki, 12 tygodni fazy podtrzymującej i 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki)	
[26] Uthman 1998 [27] Rowan 1994 [28] Rowan 1993 [29] Ramsay 1993	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=297 Wiek: 12-77 lat ≥6 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni i okres bez napadów nie dłuższy niż 28 dni (w czasie fazy wstępnej) 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Tiagabina 16 mg/dobę, n=61 Tiagabina 32 mg/dobę, n=88, Tiagabina 56 mg/dobę, n=57 Aktywne placebo, n=91 (w 4 podzielonych dawkach). Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 8 mg/dobę i zwiększono ją o 8 mg/dobę po 2 tygodniach badania dla pacjentów przyjmujących 16 mg/dobę, o 8 mg/dobę po 1 i 2 tygodniach badania dla	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Ryzyko wycofania z badania</u> . <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 20 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki, 12 tygodni fazy podtrzymującej i 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki) 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatryna, lakozamid.

TIAGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
			pacjentów przyjmujących 32 mg/dobę, o 16 mg/dobę po 1 i 2 tygodniach badania dla pacjentów przyjmujących 56 mg/dobę. Dopuszczano zmniejszenie dawki leku na 3 dni, po którym następował powrót do zadanej dawki.			
[30] Sachdeo 1997 [31] Sachdeo 1993	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone) N=318 Wiek: 12-75 lat ≥6 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni i okres bez napadów nie dłuższy niż 28 dni (w czasie fazy wstępnej) 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Tiagabina 32 mg/dobę - podzielona na 2 dawki, n=106, tiagabina 32 mg/dobę - podzielona na 4 dawki, n=105 aktywne placebo, n=107	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Ryzyko wycofania z badania</u> . <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej i 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki) 	3
[32] Kalviainen 1996	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym,	Padaczka lekooporna (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=43	Tiagabina 30 mg/dobę, n=17 Aktywne placebo, n=20 (w trzech podzielonych dawkach)	<u>Ocena neuropsychologiczna</u> <u>EEG</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej 	4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

TIAGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	<i>superiority</i> , podtyp IIA	Wiek: 18-75 lat ≥6 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni i okres bez napadów nie dłuższy niż 28 dni (w czasie fazy wstępnej) 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych				
[33] Dodrill 1997	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (odogniskowe napady częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=162 Wiek: 16-77 lat ≥6 napadów padaczkowych złożonych w okresie 8 tygodni i okres bez napadów nie dłuższy niż 28 dni 1 dodatkowy lek przeciwpadaczkowy	Tiagabina 16 mg/dobę, n=34, tiagabina 32 mg/dobę, n=45, tiagabina 56 mg/dobę, n=26, aktywne placebo, n=57	<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych złożonych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Ocena neuropsychologiczna.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	3
[34] Richens 1995 [35] Chadwick	RCT, podwójnie zamaskowane, badanie w układzie	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone) N=46	Tiagabina 8-52 mg/dobę – aktywne placebo, n=21 Aktywne placebo - tiagabina	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni wymuszonego zwiększania dawki w fazie ewaluacji pacjentów (8-52) 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatryna, lakozamid.

TIAGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
1991	naprzemiennym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Wiek: 18-65 lat ≥6 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni Zadawalająca odpowiedź na leczenie tiagabiną (>25% redukcja częstości napadów) 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	8-52 mg/dobę, n=25	<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	mg/dobę, • 4 tygodnie przyjmowania stałej dawki leku (po tej fazie następowała kwalifikacja do udziału w badaniu podwójnie zaślepionym na podstawie uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie), • 23 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (3 tygodnie fazy wprowadzającej, 7 tygodni przyjmowania stałej dawki leku, 3 tygodnie fazy wypłukiwania, 7 tygodni przyjmowania stałej dawki leku - po zamianie grup, 3 tygodnie fazy terminacji)	
[36] Sveinbjornsdottir 1994	RCT, podwójnie zamaskowane, badanie w układzie naprzemiennym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=11 Wiek: 19-49 lat ≥4 napadów padaczkowych złożonych w okresie miesiąca Zadawalająca odpowiedź na	Tiagabina 8-52 mg/dobę – aktywne placebo, n=11 Aktywne placebo - tiagabina 8-52 mg/dobę, n=11	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Ocena neuropsychologiczna</u> . <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	• 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 6-9 tygodni wymuszonego zwiększania dawki w fazie ewaluacji pacjentów (8-52 mg/dobę, • 4 tygodnie przyjmowania stałej dawki leku (po tej fazie następowała kwalifikacja do udziału w badaniu podwójnie	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

TIAGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		leczenie tiagabiną (>25% redukcja częstości napadów) 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych			zamaskowanym na podstawie uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie), • 20 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (3 tygodnie fazy wprowadzającej, 7 tygodni przyjmowania stałej dawki leku, 3 tygodnie fazy wypłukiwania, 7 tygodni przyjmowania stałej dawki leku - po zamianie grup)	
<u>Komentarz i podsumowanie badań, które wybrano w celu przeprowadzenia porównania pośredniego lub które wybrano w celu przedstawienia wyników względem aktywnego placebo</u>						
<p>Żadne spośród przeanalizowanych badań nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego, głównie ze względu na rozpoznanie choroby innego rodzaju niż padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego): [26]-[29], [30]-[31], [33] - pacjenci z padaczką lekooporną (złożone napady częściowe); przedział wieku, obejmujący pacjentów poniżej 16 roku życia: [26]-[29] (12-77 lat), [30]-[31] (12-75 lat); średnią liczbę napadów padaczkowych w miesiącu inną niż ≥ 1 napad w tygodniu: [23], [26]-[29], [32], [33], [34]-[35] (≥ 8 złożonych napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni), [30]-[31] (≥ 6 złożonych napadów padaczkowych w czasie 8 tygodni); liczbę dodatkowych leków przeciwpadaczkowych inną niż 1-2 lub 1-3: [33] (1 dodatkowy lek przeciwpadaczkowy); kwalifikację pacjentów do badania na podstawie zadowalającej odpowiedzi na leczenie: [23], [34]-[35], [36] (zrandomizowano pacjentów uzyskujących $\geq 25\%$ redukcję częstości napadów po podawaniu tiagabiny); brak punktów końcowych wspólnych z badaniami porównującymi retygabinę z aktywnym placebo: [32] (ocena neuropsychologiczna i EEG), [26]-[29], [30]-[31] (wyniki efektywności klinicznej przedstawiono osobno dla napadów padaczkowych prostych i złożonych, a nie ogólnie dla napadów padaczkowych częściowych, jak w przypadku retygabiny).</p> <p>Zdecydowano się przedstawić wyniki porównania tiagabiny względem aktywnego placebo na podstawie badania [24]-[25], które różniło się od badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo liczbą napadów w fazie początkowej (co najmniej 8 napadów w czasie 12 tygodni fazy wstępnej badania) oraz czasem leczenia wynoszącym 22 tygodnie. Przedstawione w opracowaniu wyniki dotyczyły jednak tylko trwającej 12 tygodni fazy podtrzymującej (zgodnie z autorami badania).</p>						

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiram, wigabatryna, lakozamid.

14.6.4. Gabapentyna vs aktywne placebo

Tabela 117. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania gabapentyny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.

GABAPENTYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[37] Yamauchi 2006	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=209 Wiek: powyżej 16 lat ≥8 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Gabapentyna 1200 mg/dobę, n=86, gabapentyna 1800 mg/dobę, n=41, aktywne placebo, n=82 (w trzech podzielonych dawkach) Pacjenci otrzymywali 600 mg/dobę 1 dnia, 1200 mg/dobę 2 dnia i 1800 mg/dobę 3 dnia leczenia.	<u>Mediana i średnia (bez SD) procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego (nie podano oddzielnych wartości dla badanych grup). <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła częstość napadów. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (1-3 dni wymuszonego zwiększania dawki i pozostałe dni do łącznego okresu 12 tygodni fazy podtrzymującej), • 8 dni - 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki, • 4 tygodnie okresu obserwacji 	4
[38] Leach 1997 [39] Leach 1996	RCT, podwójnie zamaskowane, badanie w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=27 Wiek: 16 -67 lat	Sekwencyjnie zwiększana dawka gabapentyny 1200 mg/dobę, 1800 mg/dobę, 2400 mg/dobę – aktywne placebo, n=14 Aktywne placebo -	<u>Mediana częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni (dla okresu leczenia gabapentyną w porównaniu do aktywnego placebo) - brak podziału na dawki leku. <u>Ocena neuropsychologiczna</u> . <u>Testy laboratoryjne</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni fazy leczenia, po której następowały 4 tygodnie okresu wyplukiwania, a następnie zmiana grupy terapeutycznej i kolejne 12 tygodni fazy leczenia 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

GABAPENTYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		≥4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni w okresie poprzedzającym badanie (deklaracje pacjentów) 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	sekwencyjnie zwiększana dawka gabapentyny 1200 mg/dobę, 1800 mg/dobę, 2400 mg/dobę, n=13	<u>Profil bezpieczeństwa</u> (wystąpienie działań niepożądanych ogółem) - brak podziału na dawki leku.		
[40] Chadwick 1996	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady z wtórnym uogólnieniem) N=129 Wiek: powyżej 12 lat ≥1 napad padaczkowy uogólniony tygodniowo 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Gabapentyna 1200 mg/dobę, n=58, Aktywne placebo, n=71 Pacjenci przyjmowali gabapentynę w dawce 600 mg/dobę lub aktywne placebo przez pierwsze 2 tygodnie leczenia, a potem docelową dawkę gabapentyny 1200 mg/dobę lub aktywne placebo.	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości uogólnionych napadów padaczkowych</u> w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości uogólnionych napadów padaczkowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Testy laboratoryjne (hematologiczne, biochemiczne, moczu).</u> <u>Pomiary czynności życiowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (2 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej), • 8 dni - 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki, • 4 tygodnie okresu obserwacji 	3
[41] Anhut 1994	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym,	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=272 Wiek: powyżej 12 lat	Gabapentyna 900 mg/dobę, n=111 gabapentyna 1200 mg/dobę, n=52, aktywne placebo, n=109	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych</u> w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, • 12 tygodni badania otwartego 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiram, wiganatryna, lakozamid.

GABAPENTYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	<i>superiority</i> , podtyp IIA	≥6 napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni fazy wstępnej badania 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych		fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Proporcja odpowiedzi</u> obliczana według wzoru $RR = (T - B) / (T + B)$, gdzie T-częstotliwość napadów padaczkowych w okresie leczenia; B- częstotliwość napadów padaczkowych w fazie wstępnej. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .		
[42] US GSG no. 5, 1993	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=306 Wiek: 16-70 lat ≥6 napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni fazy wstępnej badania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Gabapentyna 600 mg/dobę, n=53 gabapentyna 1200 mg/dobę, n=101, gabapentyna 1800 mg/dobę, n=54, aktywne placebo, n=98 (w trzech podzielonych dawkach) Pacjenci osiągnęli swoją docelową dawkę leku po 3 dniach leczenia.	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Proporcja odpowiedzi</u> obliczana według wzoru $RR = (T - B) / (T + B)$, gdzie T-częstotliwość napadów padaczkowych w okresie leczenia; B- częstotliwość napadów padaczkowych w fazie wstępnej. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, • 12 tygodni badania otwartego 	3
[43] Sivenius 1991	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe,	Padaczka lekooporna (napady częściowe lub z wtórnym uogólnieniem)	Gabapentyna 900 mg/dobę, n=16 gabapentyna 1200 mg/dobę,	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 12 tygodni fazy podwójnie 	2

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

GABAPENTYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	N=43 Wiek: 16-59 lat ≥4 napadów padaczkowych w czasie 28 dni 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	n=9, aktywne placebo, n=18 (w trzech podzielonych dawkach) Pacjenci osiągnęli swoją docelową dawkę leku drugiego dnia leczenia	<u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	zamaskowanej	
[44] UK GSG, 1990	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=127 Wiek: 14-73 lat ≥1 napad padaczkowy tygodniowo w czasie 12 tygodni fazy wstępnej badania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Gabapentyna 1200 mg/dobę, n=61, Aktywne placebo, n=66 (w trzech podzielonych dawkach) Przez pierwsze 2 tygodnie badania pacjenci przyjmowali 600 mg/dobę gabapentyny lub aktywne placebo. Przez następne 12 tygodni pacjenci przyjmowali 1200 mg/dobę gabapentyny lub aktywne placebo.	<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego. <u>Proporcja odpowiedzi</u> obliczana według wzoru $RR = (T-B)/(T+B)$, gdzie T-częstotliwość napadów padaczkowych w okresie leczenia; B- częstotliwość napadów padaczkowych w fazie wstępnej. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (2 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	4
[45] Ben-Menechem 1995	RCT, podwójnie zamaskowane, dwuśrodkowe,	Padaczka lekooporna (złożone napady częściowe z wtórnym	Gabapentyna 900 mg/dobę, n=16 gabapentyna 1200 mg/dobę,	<u>Częstotliwość</u> napadów padaczkowych. <u>Stężenie leków</u> przeciwpadaczkowych we krwi. <u>Badania biochemiczne krwi</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 12 tygodni fazy podwójnie 	2

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, topiram, wigastryna, lakozamid.

GABAPENTYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	uogólnieniem lub bez N=36 Wiek: 16-66 lat ≥4 napadów złożonych napadów padaczkowych w czasie 28 dni 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, klonazepam lub primidon)	n=8, aktywne placebo, n=12 Brak informacji o sposobie dawkowania	<u>Profil bezpieczeństwa</u> - nie podano częstości występowania działań niepożądanych.	zamaskowanej	
Komentarz i podsumowanie badań, które wybrano do metaanalizy w celu przeprowadzenia porównania pośredniego lub które wybrano w celu przedstawienia wyników względem aktywnego placebo						
Metaanaliza [37] Yamauchi 2006 i [44] UK GSG, 1990	Schemat badania identyczny dla [37] i [44].	Padaczka lekooporna (napady częściowe) [37] lub napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez [44]. <u>Wiek:</u> powyżej 16 lat [37] lub 14-73 lat [44]. ≥8 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji w	[37] Gabapentyna 1200 mg/dobę, n=86, [44] Gabapentyna 1200 mg/dobę, n=61, Aktywne placebo (w trzech podzielonych dawkach) Różnice w szybkości zwiększania dawki między badaniami	<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [37] lub okresu podtrzymującego [44]. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	Bardzo zbliżone długości poszczególnych faz leczenia: • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej – identycznie w [37] i [44], • 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej [44] (2 tygodnie zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) oraz 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej [37] (1-3 dni	Identyczna 4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

GABAPENTYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		fazie wstępnej [37] lub ≥ 1 napad padaczkowy tygodniowo w czasie 12 tygodni fazy wstępnej badania [44] 1-2 [37] lub 1-3 [44] dodatkowych leków przeciwpadaczkowych			wymuszonego zwiększania dawki i pozostałe dni do łącznego okresu 12 tygodni fazy podtrzymującej), • 8 dni - 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki [44],	
[37] Yamauchi 2006	Porównanie stosowania gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę z aktywnym placebo przedstawiono w oparciu o badanie [37], gdyż miało ono najwięcej cech wspólnych z badaniami, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się powyżej.					
Pozostałe badania nie nadawały się do przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na zbyt duże różnice w metodyce. Dotyczyły one głównie: przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [40], [41] (wiek powyżej 12 lat); wstępnej diagnozy (rodzaju napadów padaczkowych): [40] (napady wtórnie uogólnione), [45] (złożone napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez); średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 częściowy napad padaczkowy w tygodniu: [40] (≥ 1 napad padaczkowy wtórnie uogólniony tygodniowo), [41], [42] (≥ 6 napadów w czasie 12 tygodni), [45] (≥ 4 złożonych napadów padaczkowych w czasie 28 dni); małych grup badawczych, braku tabeli z charakterystyką populacji i zbyt niskiej punktacji w skali <i>Jadad</i> : [43] (grupy badane i grupa kontrolna liczące mniej niż 20 osób, ocena <i>Jadad</i> 1), [45], [38]-[39] (grupy badane i grupa kontrolna <20 osób).						

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.

14.6.5. Lewetiracetam vs aktywne placebo

Tabela 118. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lewetiracetamu w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniwane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[46] Cramer2000	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=246 Wiek: 16-70 ≥12 napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni fazy wstępnej badania, co najmniej 2 napady w czasie każdego 4 tygodni 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (zdarzali się pacjenci przyjmujący 3 leki)	Lewetiracetam 1 000 mg/dobę, n=80 lewetiracetam 3 000 mg/dobę, n=85, aktywne placebo, n=81 (w dwóch podzielonych dawkach) Pacjenci przyjmowali docelową dawkę leku po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Brak informacji o możliwości redukcji dawki	<u>Średnia liczba napadów padaczkowych częściowych</u> tygodniowo, obliczona dla 14 tygodni leczenia (od 4 do 18 tygodnia fazy podwójnie zamaskowanej) w porównaniu do 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia obejmującej ostatnie 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej. <u>Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza QOLIE-31</u> . <u>Profil bezpieczeństwa (brak podania częstotliwości działań niepożądanych)</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	2
[47] Tsai 2006	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, populacja z Tajwanu, w układzie	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=94 Wiek: 16-60 lat ≥4 napady padaczkowe w czasie	Lewetiracetam 2 000 mg/dobę, n=47 Aktywne placebo, n=47 (w dwóch podzielonych dawkach)	<u>Średnia liczba napadów padaczkowych częściowych</u> tygodniowo (zlogarytmowana). <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie 7 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (2 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej), 	4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	8 tygodni fazy wstępnej badania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	W pierwszych dwóch tygodniach leczenia pacjenci przyjmowali lewetiracetam w dawce 1000 mg/dobę. Dopuszczalna była przejściowa redukcja dawki.	<u>Procentowa zmiana łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji tygodniowej częstości napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100% lub wzrostu częstości. <u>Odsetek pacjentów</u> wolnych od napadów padaczkowych. <u>Liczba dni w czasie 4 tygodni badania</u> , w których napady padaczkowe nie wystąpiły. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki lub przejście do długoterminowej, otwartej fazy badania 	
[48] Xiao 2009	RCT, podwójnie zamaskowane, jednoosrodkowe, populacja Chińczyków, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=56 Wiek: 16-60 lat ≥4 napady padaczkowe w czasie 4 tygodni, ale z charakterystyki pacjentów wynika też, że pacjenci mieli co najmniej 1 napad tygodniowo 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon, kwas	Lewetiracetam 3 000 mg/dobę, n=28 Aktywne placebo, n=28 (w dwóch podzielonych dawkach) W pierwszych 2 tygodniach leczenia pacjenci przyjmowali lewetiracetam w dawce 1000 mg/dobę lub aktywne placebo, w kolejnych 2 tygodniach przyjmowali 2000 mg/dobę lub aktywne placebo, a po 4	<u>Średnia liczba napadów padaczkowych częściowych</u> tygodniowo (zlogarytmowana). <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie 7 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Procentowa zmiana łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji tygodniowej częstości napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100% lub wzrostu częstości. <u>Odsetek pacjentów</u> wolnych od napadów	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej), 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki lub przejście do długoterminowej, otwartej fazy badania 	4

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiram, wigabatryna, lakoamid.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		walproinianowy, topiram, gabapentyna, klonazepam, lamotrygina)	tygodniach przyjmowali docelową dawkę 3000 mg/dobę lub aktywne placebo. Dopuszczalna była przejściowa redukcja dawki.	padaczkowych. <u>Liczba dni w czasie 4 tygodni badania</u> , w których napady padaczkowe nie wystąpiły. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[49] Ben-Menachem 2000	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=286 Wiek: 16-70 lat ≥2 napadów padaczkowych w czasie 4 tygodni fazy wstępnej badania 1 dodatkowy lek przeciwpadaczkowy	Lewetiracetam 3 000 mg/dobę, n=181 Aktywne placebo, n=105 (w dwóch podzielonych dawkach) W pierwszych 2 tygodniach leczenia pacjenci przyjmowali lewetiracetam w dawce 1000 mg/dobę lub aktywne placebo, w kolejnych 2 tygodniach przyjmowali 2000 mg/dobę lub aktywne placebo, a po 4 tygodniach przyjmowali docelową dawkę 3000 mg/dobę lub aktywne placebo. Dopuszczalna była redukcja dawki leku do 2000	<u>Średnia liczba napadów padaczkowych częściowych tygodniowo.</u> <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie 7 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Badania fizykalne i neurologiczne. EKG, EEG, testy laboratoryjne.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej), • 2 tygodnie ewaluacji pacjentów odpowiadających na leczenie, • zmniejszanie dawki dodatkowego leku przeciwpadaczkowego, • 12 tygodni fazy monoterapii lewetiracetamem, • zmniejszanie dawki lub przejście do otwartej fazy badania 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
			mg/dobę.			
[50] Wu 2009	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, populacja Chińska, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=206 Wiek: 16-70 lat ≥8 napadów padaczkowych w czasie 8 tygodni retrospektywnego okresu wstępnego 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Lewetiracetam 3 000 mg/dobę, n=103 Aktywne placebo, n=103 (w dwóch podzielonych dawkach) W pierwszych 2 tygodniach leczenia pacjenci przyjmowali lewetiracetam w dawce 1000 mg/dobę lub aktywne placebo, w kolejnych 2 tygodniach przyjmowali 2000 mg/dobę lub aktywne placebo, a po 4 tygodniach przyjmowali docelową dawkę 3000 mg/dobę lub aktywne placebo. Dopuszczalna była przejściowa redukcja dawki.	<u>Mediana procentowej i absolutnej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie 7 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek pacjentów</u> wolnych od napadów padaczkowych. <u>Ocena efektywności terapii</u> przez neurologów. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni retrospektywnej obserwacji, • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej), • 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki lub przejście do długoterminowej otwartej fazy leczenia 	3
[51] Betts T 2000	RCT, podwójnie zamaskowane,	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z	Lewetiracetam 2 000 mg/dobę, n=38,	<u>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewetiracetamu podawanego w dużych dawkach bez</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 1-4 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 	4

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[52] Betts 1999	wieoórodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	wtórny uogólnieniem lub bez) N=119 Wiek: 16-70 lat ≥4 napadów padaczkowych w czasie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	lewetiracetam 4 000 mg/dobę, n=42 aktywne placebo, n=39 (w dwóch podzielonych dawkach)	<u>okresu miareczkowania.</u> <u>Odsetek odpowiedzi</u> w czasie fazy podwójnie zamaskowanej w odniesieniu do fazy podtrzymującej i w czasie pierwszych 4 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej w odniesieniu do fazy podtrzymującej. <u>Częstość napadów padaczkowych</u> według typu napadów. <u>Liczba pacjentów</u> wolnych od napadów padaczkowych. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej, • 24 tygodnie badania niezamaskowanego, • 4 tygodnie zmniejszania dawki lub przejście do otwartej fazy badania 	
[53] Boon 2002	RCT, podwójnie zamaskowane, wieoórodkowe, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórny uogólnieniem lub bez) N=324 Wiek: 16-65 lat ≥4 napadów padaczkowych w czasie 4 tygodni fazy wstępnej badania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aktywne placebo → lewetiracetam 1 000 mg/dobę, N=58; 2. Aktywne placebo → lewetiracetam 2 000 mg/dobę, N=54; 3. Lewetiracetam 1 000 mg/dobę → aktywne placebo, N=53; 4. Lewetiracetam 1 000 mg/dobę → lewetiracetam 2 000 mg/dobę, N=53; 5. Lewetiracetam 2 000 mg/dobę → aktywne placebo, N=54; 6. Lewetiracetam 2 000 mg/dobę → lewetiracetam 	<u>Średnia liczba napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni. <u>Średnia liczba napadów padaczkowych w zależności od typu napadów</u> w okresie 7 dni. <u>Mediana procentowej i absolutnej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% lub ≥75% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie 7 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego. <u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa (wykluczenia z powodu działań niepożądanych).</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej (skrócone do 8 tygodni), • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej, • 2 tygodnie zmniejszania lub zwiększania dawki (podwójnie zamaskowane), • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
			1 000 mg/dobę, N=52. (w dwóch podzielonych dawkach) Brak informacji o możliwości redukcji dawki leku			
[54] Zhou 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, jednośrodkowe, populacja Chińska, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=28 Wiek: 16-65 lat ≥8 napadów padaczkowych w czasie 8 tygodni fazy wstępnej badania, co najmniej 2 napady padaczkowe w czasie każdych 4 tygodni co najmniej 1 dodatkowy lek przeciwpadaczkowy (w efekcie 1 lub 2)	Lewetiracetam 3 000 mg/dobę, n=14 Aktywne placebo, n=14 (w dwóch podzielonych dawkach) Pacjenci przyjmowali 1000 mg/dobę lewetiracetamu przez pierwsze 2 tygodnie, 2000 mg/dobę lewetiracetamu przez kolejne 2 tygodnie i docelową dawkę 3000 mg/dobę lub aktywne placebo od 4 tygodnia leczenia. Brak możliwości redukcji dawki leku.	<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% lub ≥75% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie 7 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Ocena funkcji kognitywnych.</u> <u>Jakość życia</u> oceniana za pomocą kwestionariusza QOLIE-31. <u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.</u> <u>Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej, • 24 tygodnie przedłużenia badania, w czasie której wszyscy pacjenci otrzymywali lewetiracetam 	4

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatryna, lakozamid.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[55] Shorvon 2000 [56] Shorvon 1996 [57] Shorvon 1999	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=324 Wiek: 16-65 lat ≥4 napadów padaczkowych w czasie każdych 4 tygodni fazy wstępnej badania maksymalnie 2 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe	Lewetiracetam 1000 mg/dobę, n=106, lewetiracetam 2000 mg/dobę, n=106, aktywne placebo, n=112 (w dwóch podzielonych dawkach) Dawkę leku podnoszono o 1000 mg/dobę raz na dwa tygodnie; pacjenci w grupie lewetiracetamu 1000 mg/dobę przyjmowali aktywne placebo przez pierwsze 2 tygodnie badania. Brak informacji o możliwości redukcji dawki	<u>Średnia liczba napadów padaczkowych częściowych</u> w okresie 7 dni. <u>Średnia liczba napadów padaczkowych w zależności od typu napadów</u> w okresie 7 dni. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego. <u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych</u> . <u>Profil bezpieczeństwa (również wykluczenia z powodu działań niepożądanych)</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej (skrócone do 8 tygodni), • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	3
[58] Cereghino 2000, [59] Cramer	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=294 Wiek: 16-65 lat ≥12 napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni fazy wstępnej badania	Lewetiracetam 1 000 mg/dobę, n=98, lewetiracetam 3 000 mg/dobę, n=101 aktywne placebo, n=95 (w dwóch podzielonych dawkach)	<u>Średnia i mediana liczby napadów padaczkowych częściowych</u> w okresie 7 dni. <u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie od oceny wyjściowej do fazy	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie wymuszonego zwiększania dawki i 14 tygodni fazy podtrzymującej) 	4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		maksymalnie 2 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe	Dawkę leku zwiększano równomiernie co tydzień, tak, aby osiągnąć docelową dawkę leku po 4 tygodniach leczenia. Brak możliwości redukcji dawki leku.	leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100% lub wzrostu częstości. <u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[60] Stefan 2006 [61], [62] Wang 2005	RCT, podwójnie zamaskowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=25 Wiek: powyżej 16 lat 2-10 napadów padaczkowych w czasie 48 godzin fazy wstępnej badania maksymalnie 1 dodatkowy lek przeciwpadaczkowy w czasie fazy wstępnej (pacjentom przyjmującym więcej niż 1 dodatkowy lek wycofywano je przed badaniem)	Lewetiracetam 2 000 mg/dobę, n=13, Aktywne placebo, n=13 (w dwóch podzielonych dawkach)	<u>Częstotliwość napadów padaczkowych i czas ich trwania.</u> <u>Stężenie lewetiracetamu we krwi pacjentów.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 48 godzin obserwacji w fazie wstępnej, 7 dni fazy podwójnie zamaskowanej 	3
[63] Zheng XZ 2009	RCT, podwójnie zamaskowane,	Padaczka lekooporna (napady częściowe)	Lewetiracetam 3000 mg/dobę	<u>Ocena skuteczności lewetiracetamu (odsetek odpowiedzi) w leczeniu pacjentów z padaczką</u>	<ul style="list-style-type: none"> faza wstępna badania (nie podano długości), 	1

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramam, wigaabatrna, lakoamid.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniwane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	N=30 Wiek: nie podano Nie podano wymaganej liczby napadów padaczkowych Nie podano liczby przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych.	Aktywne placebo (nie podano liczebności grup)	<u>lekooporna</u> , <u>Związek pomiędzy skutecznością lewetiracetamu, a zwiększona ekspresja genu oporności wielolekowej (MDR1)</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	
[64] Peltola 2009 [65] Peltola 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe odogniskowe z wtórnym uogólnieniem lub bez) N=158 Wiek: 12-70 lat co najmniej 8 napadów padaczkowych w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej badania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Lewetiracetam XR 1000 mg, n=79 Aktywne placebo, n=79 W dwóch podzielonych dawkach	<u>Procentowa zmiana łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych</u> . <u>Profil bezpieczeństwa</u> . <u>Parametry laboratoryjne, fizykalne i neurologiczne</u> , <u>pomiary funkcji życiowych, waga ciała i 12-ognowy elektrokardiogram</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej 	3
Komentarz i podsumowanie badań, które wybrano do metaanalizy w celu przeprowadzenia porównania pośredniego lub które wybrano w celu przedstawienia wyników względem aktywnego placebo						
Metaanaliza [53], [55]-[57],	Bardzo podobny opis: badań:	Bardzo zbliżona populacja pacjentów: padaczka lekooporna	1000 mg/dobę, w dwóch podzielonych dawkach,	Wspólne punkty końcowe <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z	Bardzo zbliżony: <ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie 	Zbliżona: 3-4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[58]-[59]	RCT, podwójnie zamaskowane. Różnią się schematem leczenia: w układzie równoległym: [55]-[57], [58]-[59] lub naprzemiennym: [53] Populacja europejska.	(1-3 dodatkowych leków [53], maksymalnie 2 [55]-[57], [58]-[59]), 16-65 lat we wszystkich badaniach, powyżej 4 napadów padaczkowych w czasie 4 tygodni fazy wstępnej	bardzo zbliżony sposób zwiększania dawki leku (trwający 4 tygodnie); [58]-[59] brak możliwości redukcji dawki leku lub brak informacji o możliwości redukcji dawki leku [53], [55]-[57]	≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego (w badaniu [53] częstość napadów przedstawiano w okresie 7 dni, w pozostałych badaniach nie podano tej informacji) <u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	wstępnej, • 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (12-14 tygodni trwała faza podtrzymująca)	
Metaanaliza [53], [55]-[57]	Bardzo podobny opis badań: RCT, podwójnie zamaskowane. Różnią się schematem leczenia: w układzie równoległym: [55]-[57] lub naprzemiennym: [53].	Bardzo zbliżona populacja pacjentów: padaczka lekooporna (1-3 dodatkowych leków [53], maksymalnie 2 [55]-[57]), 16-65 lat we wszystkich badaniach, powyżej 4 napadów padaczkowych w czasie 4 tygodni fazy wstępnej	2000 mg/dobę, w dwóch podzielonych dawkach, bardzo zbliżony sposób zwiększania dawki leku (trwający 4 tygodnie); brak informacji o możliwości redukcji dawki leku [53], [55]-[57].	<u>Wspólne punkty końcowe</u> <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego (w badaniu [53] częstość napadów przedstawiano w okresie 7 dni, w pozostałych badaniach nie podano tej informacji) <u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	Bardzo zbliżony: • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (12-14 tygodni trwała faza podtrzymująca)	Zbliżona: 3-4

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramata, wigastryna, lakozamid.

LEWETIRACETAM vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	Populacja europejska.					
<p>Pozostałe badania nie nadawały się do przeprowadzenia porównania pośredniego, ponieważ znacząco różniły się metodyką w porównaniu do badań klinicznych z zastosowaniem retygabiny. Różnice dotyczyły głównie: średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu: [49] (≥ 2 napadów w czasie 4 tygodni), [51]-[52] (≥ 4 napady w czasie 24 tygodni), [47] (≥ 4 napadów czasie 8 tygodni), liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3: [49] (1 dodatkowy lek przeciwpadaczkowy); małych grup badawczych: grupy badawcze poniżej 20 osób [54], grupy badawcze poniżej 30 osób [48]; bardzo krótkiego czasu trwania leczenia: 7 dni [60]-[62]; zastosowania lewetiracetamu o przedłużonym uwalnianiu [64]-[65], zbyt małej ilości danych i niskiej oceny w skali <i>Jadad</i> (1 punkt) [63].</p>						

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.6.6. Lamotrygina vs aktywne placebo

Tabela 119. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lamotryny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[66] Biton 2010	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady uogólnione toniczno-kloniczne, z wykluczeniem napadów częściowych) N=153 Wiek: ≥13 lat ≥3 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (kwas walproinowy, fenytoina, karbamazepina)	lamotrygina: 200-500 mg/dobę, n=76 aktywne placebo, n=77 lamotrygina o przedłużonym uwalnianiu (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych: kwas walproinowy z innym lekiem przeciwpadaczkowym lub bez: 200 mg/dobę lamotryny, lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe z lub bez innego leku przeciwpadaczkowego, innego niż kwas walproinowy: 500 mg/dobę lamotryny, lek przeciwpadaczkowy inny niż kwas walproinowy i inne leki indukujące enzymy	<u>Procentowa zmiana częstości napadów</u> pierwotnie uogólnionych toniczno-klonicznych w okresie tygodnia, od oceny wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanej. <u>Procentowa zmiana w częstości napadów</u> pierwotnie uogólnionych toniczno-klonicznych w okresie tygodnia, od oceny wstępnej do fazy zwiększania dawki oraz do fazy leczenia podtrzymującego (oddzielnie). <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do ≥50% lub 100% redukcji częstości napadów padaczkowych podczas fazy leczenia podwójnie zamaskowanej oraz oddzielnie dla fazy zwiększania dawki i fazy leczenia podtrzymującego. <u>Czas potrzebny do ≥50% redukcji częstości napadów padaczkowych</u> podczas fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, czyli czas, gdy u pacjenta doszło do ≥50% redukcji częstości napadów padaczkowych i utrzymywania się tego stanu przez ≥1 tydzień. <u>Odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę stanu klinicznego</u> w ocenie lekarza oraz pacjenta: niewielką, umiarkowaną, wyraźną. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 19 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (7 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
			wątrobowe: 300 mg/dobę lamotryginy, była możliwość redukcji dawki lamotryginy)			
[67] Baulac 2010, [68] Baulac 2009 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=434 Wiek: 16-67 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 6 tygodni fazy wstępnej 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (głównie karbamazepinę i topiramát lub karbamazepinę i lewetiracetam)	lamotrygina: 300 mg/dobę (5-10 tygodni), lamotrygina: 400 mg/dobę (11-17 tygodni), n=141, aktywne placebo, n=140	<u>Zmiana w częstości napadów padaczkowych</u> , oszacowana za pomocą odsetka odpowiedzi na leczenie, w zakresie od -100 do 100, wartości ujemne wskazywały na spadek częstości napadów padaczkowych, parametr obliczono jako różnicę w odsetku odpowiedzi na leczenie w okresie 28 dni między fazą leczenia podwójnie zamaskowanego, a oceną wstępną (T-B), podzieloną przez sumę napadów padaczkowych w tych okresach (T+B) i pomnożono przez 100 ((T-B)/(T+B)x100). <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 6 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 17 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (5 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 2 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki 	3
[69] Naritoku 2007, [70] Naritoku 2007 (doniesienie konferencyjne), [71] Montouris 2007 (doniesienie konferencyjne), [72] Hammer 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne lub nie) N=243 Wiek: >12 lat ≥8 napadów padaczkowych i ≥1 napadu podczas każdego 4-tygodniowego okresu w trakcie 8 tygodni	lamotrygina: 200-500 mg/dobę, n=121, aktywne placebo, n=122 lamotrygina o przedłużonym uwalnianiu (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych:	<u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w okresie 7 dni, od oceny wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego (faza zwiększania dawki i faza leczenia podtrzymującego).</u> <u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w okresie 7 dni, od oceny wstępnej do fazy zwiększania dawki.</u> <u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w okresie 7 dni, od oceny wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego.</u> <u>Okres czasu do wystąpienia ≥50% redukcji częstości napadów padaczkowych podczas fazy leczenia</u>	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 19 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (7 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
(doniesienie konferencyjne)		fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (głównie karbamazepinę, kwas walproinowy, topiramát, okskarbazepinę, fenytoinę, lewetiracetam)	kwas walproinowy z innym lekiem przeciwpadaczkowym lub bez: 200 mg/dobę lamotryginy, lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe z lub bez innego leku przeciwpadaczkowego, innego niż kwas walproinowy: 500 mg/dobę lamotryginy, lek przeciwpadaczkowy inny niż kwas walproinowy i inne leki indukujące enzymy wątrobowe: 300 mg/dobę lamotryginy, była możliwość redukcji dawki lamotryginy)	podwójnie zamaskowanego, czyli okres od uzyskania, a następnie utrzymania $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych po upływie ≥ 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których stwierdzono poprawę stanu klinicznego w ocenie lekarza oraz pacjenta: niewielką, umiarkowaną, wyraźną. <u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych</u> w okresie 1 tygodnia od oceny wstępnej. <u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych wtórnio uogólnionych</u> w okresie 1 tygodnia od oceny wstępnej. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których stwierdzono $\geq 50\%$ redukcję w częstości napadów padaczkowych częściowych. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których stwierdzono $\geq 50\%$ redukcję w częstości napadów padaczkowych wtórnio uogólnionych. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[73] Beran 1998, [74] Beran 1997 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (padaczka idiopatyczna, napady uogólnione toniczno-kloniczne, miokloniczne lub nieświadomości) N=26 Wiek: 15-50 lat Brak kryterium odnośnie liczby koniecznych napadów	lamotrygina: 75-150 mg/dobę, n=26 aktywne placebo, n=26 (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych: kwas walproinowy z innym	<u>Zmiana procentowa w odsetku napadów padaczkowych</u> między fazą leczenia lamotryginą i fazą podawania aktywnego placebo. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8 tygodni każdy z 2 okresów: 3 tygodnie fazy zwiększania dawki i 5 tygodni fazy podtrzymującej), następnie 1 tydzień zmniejszania dawki i 3 tygodnie fazy wypłukiwania, w której podawano 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatryna, lakozamid.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		padaczkowych do włączenia do badania, 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (kwas walproinowy oraz karbamazepinę lub klonazepam lub fenytoinę lub etozuksymid lub prymidon)	lekiem przeciwpadaczkowym indukującym enzymy wątrobowe: 150 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy: 75 mg/dobę lamotryginy)		aktywnego placebo	
[75] Boas 1996, [76] Boas 1995 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, pierwotnie lub wtórnie uogólnione lub nie) N=56 Wiek: 16-65 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca w ciągu ostatnich 3 miesięcy 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	lamotrygina: 75-400 mg/dobę, n=56 aktywne placebo, n=56 (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych: lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe bez kwasu walproinowego: 200 mg/dobę przez 1 tydzień, potem 400 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy i lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 75 mg/dobę lamotryginy przez 1 tydzień,	<u>Mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych</u> między okresem leczenia lamotryginą i podawania aktywnego placebo. <u>Średnia procentowa redukcja liczby dni wolnych od napadów padaczkowych</u> w okresie leczenia lamotryginą w porównaniu do okresu podawania aktywnego placebo. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w kategoriach: ≥50-100%, 25-49%, 11-24%, brak zmian ±10%, pogorszenie ≥10%. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni każdy z 2 okresów: 1 tydzień fazy zwiększania dawki i 11 tygodni fazy podtrzymującej), • następnie 1 tydzień zmniejszania dawki i 3 tygodnie fazy wypłukiwania, w której podawano aktywne placebo 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
			potem 150 mg/dobę, kwas walproinowy: 50 mg/dobę lamotryginy przez 1 tydzień, potem 75 mg/dobę, była możliwość redukcji dawki)			
[77] Cordova 1995 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=29 Wiek: dorośli Brak informacji odnośnie liczby koniecznych napadów padaczkowych do włączenia do badania, Brak informacji odnośnie ilości dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	lamotrygina: 150-300 mg/dobę, n=29 aktywne placebo, n=29 (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych: lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 300 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy i lub nie lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 150 mg/dobę lamotryginy)	<u>Redukcja łącznej liczby napadów padaczkowych.</u> <u>Redukcja częstości napadów padaczkowych</u> o >50%, 25-50%, <25%. <u>Liczba dni wolnych od napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni każdy z 2 okresów, brak informacji ile trwały: faza zwiększania dawki i faza podtrzymująca), • następnie 4 tygodnie fazy wypłukiwania, w której podawano aktywne placebo 	3
[78] Matsuo 1996	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=12 Wiek: 18-65 lat ≤40 napadów	lamotrygina: 700 mg/dobę n=8, aktywne placebo, n=4	<u>Profil bezpieczeństwa.</u> <u>Ocena właściwości farmakokinetycznych lamotryginy.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 tygodnie obserwacji w fazie wstępnej, • 6 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni fazy zwiększania dawki), 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramata, wigabatryna, lakozamid.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	IIA	padaczkowych w okresie 1 miesiąca przed włączeniem do badania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, penytoina, fenobarbital, prymidon, chlorazepat, klonazepam)			<ul style="list-style-type: none"> 2 tygodnie zmniejszania dawki 	
[79] Matsuo 1993	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=216 Wiek: 18-65 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepinę, fenytoinę)	lamotrygina: 300 mg/dobę, n=71, lamotrygina: 500 mg/dobę, n=72, aktywne placebo, n=73 (była możliwość redukcji dawki lamotryginy)	<p><u>Mediana procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych</u> w okresie 12 tygodni, od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej, między grupą leczoną lamotryginą i grupą otrzymującą aktywne placebo.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których wystąpiła redukcja częstości napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni o ≥50%, 26-49%, nie nastąpiły zmiany (±25%) lub wzrosła częstość napadów: o 26-49% lub ≥50%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których wystąpiła redukcja liczby dni z napadami padaczkowymi w okresie 12 tygodni o ≥50%, 26-49%, nie nastąpiły zmiany (±25%) lub wzrosła liczba dni z napadami padaczkowymi o 26-49% lub ≥50%.</p> <p><u>Ocena stanu klinicznego pacjenta</u> dokonana przez lekarza w oparciu o częstość napadów padaczkowych i ich nasilenie, występowanie działań niepożądanych, stan funkcjonalny w 7-stopniowej skali (wyrażna poprawa – wyraźne pogorszenie).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (3-5 tygodni fazy zwiększania dawki i 19-21 tygodni fazy podtrzymującej), 3 tygodnie zmniejszania dawki 	4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[80] Stolarek 1994	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=22 Wiek: nie podano ≥3 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca w trakcie ostatnich 3 miesięcy 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (wszyscy otrzymywali wigaBATrynę oraz fenytoinę lub kwas walproinowy lub fenobarbiton)	lamotrygina: 25 mg/dobę, lamotrygina: 50 mg/dobę, lamotrygina: 100 mg/dobę, n=22, aktywne placebo, n=22 (każdą dawkę podawano przez 4 tygodnie)	<u>Redukcja średniej liczby napadów padaczkowych.</u> <u>Liczba dni</u> , podczas których wystąpiły napady padaczkowe. <u>Odsetek pacjentów</u> , którzy zareagowali na leczenie, czyli u których wystąpiła redukcja o >50% i >25% częstości napadów padaczkowych. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 4 tygodnie obserwacji w fazie wstępnej, • 24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni każdy z 2 okresów), • 4 tygodnie fazy wyplukiwania 	3
[81] Messenheimer 1994, [82] Messenheimer 1991 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=88 Wiek: 18-65 lat ≥4 napadów padaczkowych w każdym z dwóch 4-tygodniowych okresów fazy wstępnej 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (głównie karabamazepina, fenytoina)	lamotrygina: 400 mg/dobę, n=88 aktywne placebo, n=88 (w 2 podzielonych dawkach) (była możliwość redukcji dawki lamotryginy)	<u>Mediana redukcji częstości napadów padaczkowych</u> między fazą leczenia lamotryginą, a fazą otrzymywania aktywne placebo. <u>Liczba dni</u> podczas, których doszło do napadów padaczkowych między fazą leczenia lamotryginą, a fazą otrzymywania aktywne placebo. <u>Liczba (odsetek) pacjentów</u> , u których doszło do zmiany częstości napadów padaczkowych oraz dni, podczas których wystąpiły napady padaczkowe, po leczeniu lamotryginą w kategoriach: redukcja o ≥50% lub 26-49%, brak zmian (25%), wzrost o ≥50%, 26-49%. <u>Ocena stanu klinicznego pacjenta dokonana przez lekarza</u> w porównaniu do stanu sprzed leczenia w skali 7-stopniowej (1 – wyraźne pogorszenie i 7 – wyraźna poprawa).	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 28 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (14 tygodni każdy z 2 okresów: 3 tygodnie fazy zwiększania dawki i 9 tygodni fazy podtrzymującej, 2 tygodnie zmniejszania dawki), • 4 tygodnie fazy wyplukiwania, • 3 tygodnie obserwacji po zakończeniu leczenia 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
				<u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[83] Schapel 1993, [84] Schapel 1991 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=41 Wiek: 17-63 lat Brak informacji odnośnie liczby koniecznych napadów padaczkowych w okresie fazy wstępnej do włączenia do badania, 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy), wyłączano pacjentów przyjmujących jedynie kwas walproinowy	lamotrygina: 150-300 mg/dobę, n=41, aktywne placebo, n=41 (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych: lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 300 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy i lub nie lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 150 mg/dobę lamotryginy)	<u>Procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych</u> wszystkich typów, tylko częściowych napadów, tylko wtórnie uogólnionych napadów, między okresem leczenia lamotryginą i okresem podawania aktywnego placebo. <u>Procentowa redukcja liczby dni</u> , podczas których doszło do napadów padaczkowych między okresem leczenia lamotryginą i okresem podawania aktywnego placebo. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni każdy z 2 okresów: 2 tygodnie fazy zwiększania dawki i 10 tygodni fazy podtrzymującej), następnie 1 tydzień zmniejszania dawki i 3 tygodnie fazy wypłukiwania, podczas której podawano aktywne placebo 	3
[85] Smith 1993a, [86] Smith 1993b, [87] Smith 1991a, [88] Smith 1991b,	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne lub nie) N=81 Wiek: 12-70 lat Co najmniej jeden napad padaczkowy tygodniowo,	lamotrygina: 200-400 mg/dobę, n=81, aktywne placebo, n=81 (zależnie od otrzymywanych innych leków	<u>Redukcja częstości napadów padaczkowych</u> między fazą leczenia lamotryginą i fazą otrzymywania aktywnego placebo w kategoriach: ≥50% (wyraźna poprawa), 26-49% (umiarkowana poprawa), 25% (brak zmian), >26% (pogorszenie). <u>Ocena nasilenia napadów dokonana przez pacjenta w</u> oparciu o skalę obejmującą 19 pytań dotyczących: stanu funkcjonalnego, samopoczucia fizycznego, kontaktów społecznych, depresji, lęku, samooceny,	<ul style="list-style-type: none"> 4 tygodnie obserwacji w fazie wstępnej, 36 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (18 tygodni każdy z 2 okresów: 2 tygodnie fazy zwiększania dawki i 16 tygodni fazy podtrzymującej), 6 tygodnie fazy wypłukiwania między fazami podwójnie 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[89] Smith 1991c, [90] Chadwick 1991 (doniesienia konferencyjne)		Nie podano ile dodatkowych leków przeciwpadaczkowych przyjmowali pacjenci	przeciwpadaczkowych: lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 400 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy i lub nie lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 200 mg/dobę lamotryginy, możliwa był redukcja dawki lamotryginy)	zadowolenia, nastroju. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	zamaskowanymi i 4 tygodnie fazy wypłukiwania na końcu badania	
[91] Jawad 1989	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne lub nie) N=24 Wiek: 16-60 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie miesiąca 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, primidon, kwas walproinowy, fenobarbital)	lamotrygina: 100-200 mg/dobę, n=24, aktywne placebo, n=24 (w 2 podzielonych dawkach) (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych: lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 200 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy i lub nie lek przeciwpadaczkowy)	<u>Redukcja częstości napadów padaczkowych</u> wszystkich typów między okresem leczenia lamotryginą i okresem podawania aktywnego placebo, w kategoriach: 51-100%, 26-50%, 0-25%, 0% i wzrost częstości napadów. <u>Liczba pacjentów</u> , u których doszło do zmiany częstości napadów padaczkowych częściowych i wtórnie uogólnionych oraz dni, podczas których wystąpiły napady padaczkowe, po leczeniu lamotryginą w kategoriach: redukcja o 1-25%, 26-50%, 51-100%, brak zmian, wzrost. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni każdy z 2 okresów: 2 tygodnie fazy zwiększania dawki i 10 tygodni fazy podtrzymującej), • 2 tygodnie zmniejszania dawki i 4 tygodnie fazy wypłukiwania, podczas której podawano aktywne placebo 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatrýna, lakozamid.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniáne punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
			indukujący enzymy wątrobowe: 100 mg/dobę lamotryginy, możliwa był redukcja dawki lamotryginy)			
[93] Schachter 1992, [92] Schachter 1995 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=446 Wiek: 18-65 lat ≥1 napadu padaczkowego w okresie 12 tygodni przed randomizacją 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (z wykluczeniem kwasu walproinowego, karbamazepina, fenytoina, prymidon, fenobarbital)	lamotrygina: 200-500 mg/dobę, n=334, aktywne placebo, n=112 (możliwa był redukcja dawki lamotryginy)	<u>Profil bezpieczeństwa.</u> <u>Ogólna ocena lekarza stanu klinicznego pacjenta:</u> wyraźna poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa.	<ul style="list-style-type: none"> • ≤4 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 27 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (5 tygodni fazy zwiększania dawki i 19 tygodni fazy podtrzymującej, 3 tygodnie redukcji dawki) 	3
[94] Schmidt 1993 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=21 Wiek: nie podano Brak informacji odnośnie liczby koniecznych napadów padaczkowych w okresie fazy wstępnej do włączenia do badania,	lamotrygina: 300 mg/dobę, n=21, aktywne placebo, n=21	<u>Redukcja łącznej liczby napadów padaczkowych, tylko napadów częściowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie podano ile trwała faza wstępna, • 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni każdy z 2 okresów: 2 tygodnie fazy zwiększania dawki i 10 tygodni fazy podtrzymującej), • następnie 2 tygodnie zmniejszania dawki i 2 tygodnie fazy 	2

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (z wykluczeniem kwasu walproinowego, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital)			wypłukiwania, podczas której podawano aktywne placebo	
[95] Dren 1991 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=216 Wiek: nie podano ≥4 napadów padaczkowych w okresie miesiąca Nie podano ile dodatkowych leków przeciwpadaczkowych przyjmowali pacjenci	lamotrygina: 300 mg/dobę, lamotrygina: 500 mg/dobę, aktywne placebo (nie podano liczebności poszczególnych grup)	<u>Mediana redukcji częstości napadów padaczkowych wszystkich typów</u> w okresie 12 tygodni między fazą leczenia lamotryginą, a fazą podawania aktywnego placebo. <u>Liczba dni</u> , w czasie których doszło do napadów padaczkowych. <u>Odsetek pacjentów</u> u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych. <u>Ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów</u> dokonana lekarza. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (nie podano ile trwały poszczególne fazy) 	2
[96] Carignani 2006, [97] Carignani 2004 (doniesienia konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, (niektóre porównania przedstawiono w układzie naprzemiennym), <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne) N=47 Wiek: 14-27 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie miesiąca 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina,	lamotrygina: 400 mg/dobę, n=47, aktywne placebo, n=47	<u>Zmiana częstości napadów padaczkowych</u> oszacowana w okresie 4 tygodni od oceny wstępnej do fazy podwójnego zamaskowania. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano 	2

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		prymidon, kwas walproinowy, wigabatryna)				
[98] Binnie 1989	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe z lub bez napadów innych typów) N=34 Wiek: 16-65 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca 1-4 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	lamotrygina: 75-200 mg/dobę, n=34, aktywne placebo, n=34 (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych: lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 200 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy i lub nie lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 100 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy bez innych leków przeciwpadaczkowych: 75 mg/dobę lamotryginy)	<u>Redukcja częstości napadów padaczkowych</u> wszystkich typów. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do poprawy, redukcji częstości napadów padaczkowych w kategoriach: 1-25%, 26-50% i 51-100%. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni każdy z 2 okresów: 2 tygodnie fazy zwiększania dawki i 10 tygodni fazy podtrzymującej), • 2 tygodnie zmniejszania dawki i 4 tygodnie fazy wypłukiwania między fazami podwójnie zamaskowanymi 	4
[99] Binnie 1987	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe z lub bez napadów innych typów) N=10 Wiek: 16-46 lat ≥4 napadów padaczkowych	lamotrygina: 100-300 mg/dobę, n=10, aktywne placebo, n=10	<u>Redukcja częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Właściwości farmakokinetyczne lamotryginy.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 7 dni obserwacji w fazie wstępnej, • 2 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (7 dni trwał każdy z 2 okresów), • 7 dni fazy wypłukiwania, podczas 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		w okresie 1 tygodnia 2-4 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenobarbiton, fenytoina, kwas walproinowy, klobazam, klonazepam, flunarizin)	(w 2 podzielonych dawkach)		której podawano aktywne placebo	
[100] Loiseau 1990	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=23 Wiek: 20-54 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca w fazie wstępnej oraz w ciągu ostatnich 3 miesięcy 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, kwas walproinowy, klobazam)	lamotrygina: 150-300 mg/dobę, n=23, aktywne placebo, n=23 (w 2 podzielonych dawkach) (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych: lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 300 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy i lub nie lek przeciwpadaczkowy indukujący enzymy wątrobowe: 150 mg/dobę lamotryginy, możliwa była redukcja dawki	<u>Redukcja częstości napadów padaczkowych</u> podczas fazy leczenia lamotryginą i fazy otrzymywania aktywnego placebo. <u>Odsetek (liczba) pacjentów</u> , u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o >50%. <u>Ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów</u> dokonana przez lekarza. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 4 tygodnie obserwacji w fazie wstępnej, • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8 tygodni trwał każdy z 2 okresów: 1 tydzień faza zwiększania dawki, 7 tygodni faza podtrzymująca), • 1 tydzień zmniejszania dawki i 3 tygodnie fazy wypłukiwania, podczas której podawano aktywne placebo 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniwane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
			lamotryginy)			
[101] Sander 1990	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe, wtórnie uogólnione lub nie) N=21 Wiek: 23-42 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca w fazie wstępnej oraz w ciągu ostatnich 3 miesięcy 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenobarbiton, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy, klobazam, nitrazepam)	lamotrygina: 150-300 mg/dobę, n=21, aktywne placebo, n=21 (w 2 podzielonych dawkach) (zależnie od otrzymywanych innych leków przeciwpadaczkowych dawka początkowa wyniosła: lek przeciwpadaczkowy bez kwasu walproinowego: 200 mg/dobę lamotryginy, kwas walproinowy: 150 mg/dobę lamotryginy była możliwość zwiększenia dawki)	<u>Łączna częstość napadów padaczkowych między fazą otrzymywania lamotryginy i fazą podawania aktywnego placebo.</u> <u>Liczba dni</u> , podczas których nie doszło do napadów padaczkowych <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni każdy z 2 okresów), • 2 tygodnie zmniejszania dawki i 4 tygodnie fazy wyplukiwania między fazami podwójnie zamaskowanymi 	3
[102] Ramsay 1991	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe, wtórnie uogólnione lub nie) N=11 Wiek: 18-55 lat ≤40 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca 1-3 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenytoina,	lamotrygina: 100 mg/dobę, lamotrygina: 200 mg/dobę lamotrygina: 300 mg/dobę n=8, aktywne placebo, n=3 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Farmakokinetyczne właściwości leków.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie podano ile trwała obserwacja w fazie wstępnej, • 28 dni fazy podwójnie zamaskowanej, (1 dzień: 200 mg/dobę, 2-5 dni: 100 mg/dobę, 6-12 dni: 200 mg/dobę, 13-25 dni: 300 mg/dobę, 26-27 dni: 100 mg/dobę, 28-30 dni: aktywne placebo) 	4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		prymidon, mefenytoina, metosuksymid, z wykluczeniem kwasu walproinowego)				
[103] De Romanis 1995 (abstrakt)	Brak informacji	Padaczka lekooporna (napady częściowe, wtórnice uogólnione lub nie) N=34 Brak informacji odnośnie liczby koniecznych napadów padaczkowych w okresie fazy wstępnej do włączenia do badania Inne dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina)	lamotrygina: 300 mg/dobę, aktywne placebo (nie podano liczebności poszczególnych grup) (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Redukcja częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	Nie podano	0
[104] Ettinger 2007 (abstrakt)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady uogólnione toniczno-kloniczne) N=70 Wiek: dorośli Nie podano ile napadów padaczkowych wymagano do włączenia pacjenta do badania Inne dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (nie podano ile i jakie)	lamotrygina n=32, aktywne placebo, n=38	<u>Zmiany w samopoczuciu pacjentów</u> oszacowane za pomocą <i>Beck Depression Inventory, second edition (BDI-II)</i> , <i>the Profile of Mood States (POMS)</i> , i <i>Cornell Dysthymia Rating Scale-Self-Report (CDRS)</i> . <u>Skuteczność kliniczna</u> , czyli redukcja częstości napadów padaczkowych. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano ile trwała faza wstępna, 19 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (7 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	2

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatryna, lakozamid.

LAMOTRYGINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[105] Risner 1990 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=88 Wiek: dorośli ≥4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni Inne dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (nie podano ile i jakie)	lamotrygina: 400 mg/dobę lub 300 mg/dobę, n=88, aktywne placebo, n=88 (w 2 podzielonych dawkach) (możliwa była redukcja dawki)	Zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych między fazą leczenia lamotryginą i fazą otrzymywania aktywnego placebo. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 28 tygodni (14 tygodni trwał każdy z 2 okresów: 3 tygodnie fazy zwiększania dawki i 9 tygodni fazy podtrzymującej, 2 tygodnie zmniejszania dawki), • 4 tygodnie fazy wypłukiwania między fazami badania 	2
Komentarz i podsumowanie badań, które wybrano do metaanalizy w celu przeprowadzenia porównania pośredniego lub które wybrano w celu przedstawienia wyników względem aktywnego placebo						
<p>Badania porównujące lamotryginę z aktywnym placebo nie nadawały się do przeprowadzenia porównania pośredniego z badaniami z zastosowaniem retygabiny ze względu na zbyt duże różnice w metodycie badań. Dotyczyły one: przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [66] (≥13 lat), [69]-[72] (>12 lat), [73]-[74] (>15 lat), [80] (nie podano), [85]-[90] (15-67 lat); rodzaju napadów padaczkowych: [66] (napady uogólnione toniczno-kloniczne, z wykluczeniem napadów częściowych); średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥1 napad w tygodniu: [66] (≥3 napadów w 8 tygodni), [67]-[68] (≥4 napady w 6 tygodni), [73]-[74] (nie podano), [78] (≤40 napadów w miesiącu), [80] (≥3 napadów w miesiącu), [83]-[84] (nie podano), [85]-[90] (nie podano), [92]-[93] (≥1 napadu w 12 tygodni), [99] (≥4 napadów na tydzień), [102] (≤40 napadów w miesiącu); liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3: [85]-[90] (nie podano), [98] (1-4 dodatkowe leki), [99] (1-4 dodatkowe leki); zastosowanie lamotryginy o przedłużonym działaniu: [66], [69]-[72]; definicje punktów końcowych i sposób przedstawienia wyników: [75]-[76], [81]-[82], [91], [100], [101].</p> <p>Jedynie badanie [79] spełniało wymagane kryteria włączenia do analizy ze względu na podobną charakterystykę populacji oraz podobnie zdefiniowane punkty końcowe, dlatego przedstawiono jego wyniki w porównaniu do aktywnego placebo, nie przeprowadzono porównania pośredniego z badaniami z zastosowaniem retygabiny z powodu zbyt dużych różnic w czasie trwania leczenia podwójnie zamaskowanego.</p>						

Badania: De Romanis 1995, Ettinger 2007, opisano jedynie na podstawie abstraktów, ponieważ w Polsce nie były dostępne pełne wersje publikacji.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.6.7. Topiramát vs aktywne placebo

Tabela 120. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania topiramátu w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[106] Guberman 2002, [107] Majkowski 2005	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe, wtórnie uogólnione lub nie) N=263 Wiek: 18-67 lat ≥3 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina oraz kwas walproinowy, wiagabatryna lub lamotrygina)	topiramát: 200 mg/dobę, n=171, aktywne placebo, n=92 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych częściowych</u> w okresie miesiąca, od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego (1-12 tygodni), w porównaniu do pacjentów otrzymujących aktywne placebo. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o ≥50%. <u>Częstość i średni czas trwania</u> najpowszechniejszych działań niepożądanych wywołanych leczeniem (≥5% przypadków) (Majkowski 2005 [107]). <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 4 tygodnie obserwacji w fazie wstępnej, 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (faza zwiększania dawki: 8 tygodni 200 mg/dobę i 4 tygodnie 50 mg/dobę oraz faza podtrzymująca: 4 tygodnie 200 mg/dobę i 8 tygodni 50 mg/dobę) 	4
[108] Yen 2000, [109] Yu 1999 (abstract)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=46 Wiek: 18-65 lat ≥4 napadów	topiramát: 300 mg/dobę, n=23, aktywne placebo, n=23 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Łączna redukcja napadów padaczkowych złożonych</u> od oceny wstępnej do fazy leczenia podtrzymującego w kategoriach: ≥50% (odpowiedź na leczenie), 25%-50%, ≥25% redukcja częstości napadów padaczkowych, zwiększenie częstości napadów o 25%, wycofanie się z badania. <u>Ocena stanu klinicznego pacjenta</u> dokonana przez	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni fazy zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej) 	4

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, topiramát, wıgabatrına, lakozamid.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		padaczkowych w okresie 8 tygodni fazy wstępnej 1-4 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, kwas walproinowy i lamotrygina, fenytoina)		lekarza w oparciu o 5-stopniową skalę: wyraźna poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa, brak zmian i pogorszenie. <u>Ocena badanego leku</u> dokonana przez pacjenta w oparciu o 4-stopniową skalę: bardzo skuteczny, skuteczny, mało skuteczny, nieskuteczny. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[110] Lee 1999, [111] Lee 1998 (abstrakt)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne) N=177 Wiek: 16-65 lat ≥2 napadów padaczkowych w każdym z trzech 4-tygodniowych okresów fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	topiramát: 600 mg/dobę, n=91, aktywne placebo, n=86	<u>Zmiana częstości napadów padaczkowych</u> w okresie 4 tygodni, od oceny wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego (fazy zwiększania dawki i fazy leczenia podtrzymującego). <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli procent pacjentów u których redukcja częstości napadów wynosiła co najmniej 50%. <u>Odsetek pacjentów</u> wolnych od napadów padaczkowych. <u>Ogólna ocena</u> dokonana przez lekarza i pacjenta: wyraźna poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa, brak zmian. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (10 tygodni fazy zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej) 	3
[112] Biton 1999	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne lub wtórnie uogólnione lub nie, wykluczono pacjentów z napadami częściowymi)	topiramát: 175 mg/dobę, topiramát: 225 mg/dobę, topiramát: 400 mg/dobę, n=39, aktywne placebo, n=41 (w 2 podzielonych dawkach,	<u>Procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych</u> pierwotnie uogólnionych toniczno-klonicznych w fazie leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych</u> uogólnionych wszystkich typów. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji o ≥50%, o ≥75% oraz o 100% częstości napadów	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 20 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<p>N=103 Wiek: 3-59 lat ≥3 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni fazy wstępnej, ≥1 napadu padaczkowego w każdym z dwóch 4-tygodniowych okresów fazy wstępnej ≥2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (kwas walproinowy, fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, fenobarbital, klonazepam, gabapentyna, prymidon)</p>	w zależności od masy ciała)	<p>padaczkowych pierwotnie uogólnionych toniczno-klonicznych oraz wszystkich napadów uogólnionych. <u>Ocena nasilenia napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>		
[113] Faught 1996, [114] Faught 1995 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=181 Wiek: 19-68 lat ≥12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych</p>	<p>topiramát: 200 mg/dobę, n=45, topiramát: 400 mg/dobę, n=45, topiramát: 600 mg/dobę, n=46, aktywne placebo, n=45 (możliwa redukcja dawki)</p>	<p><u>Procentowa redukcja średniej częstości napadów padaczkowych</u> w okresie miesiąca, od fazy leczenia podwójnie zamaskowanego do oceny wstępnej. <u>Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie</u>, czyli odsetek pacjentów, u których doszło do ≥50% redukcji częstości napadów padaczkowych od oceny wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Procentowa zmiana częstości napadów uogólnionych.</u> <u>Ogólna ocena stanu klinicznego dokonana przez lekarza</u>: pogorszenie, brak zmian, niewielka poprawa, umiarkowana poprawa, wyraźna poprawa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	4

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, topiramát, wıgabatryna, lakozamid.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		(fenytoina, karbamazepina)		<u>Ogólna ocena badanego leku dokonana przez pacjenta:</u> mało skuteczny, zadawalający, skuteczny, bardzo skuteczny. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[115] Sharief 1996	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=47 Wiek: 15-65 lat ≥8 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy, fenobarbital, prymidon)	topiramát: 400 mg/dobę, n=23, aktywne placebo, n=24	<u>Procentowa mediana redukcji częstości napadów padaczkowych</u> w okresie miesiąca, od oceny wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanej. <u>Ogólna ocena poprawy stanu klinicznego pacjenta dokonana przez lekarza</u> w odniesieniu do oceny wstępnej: pogorszenie, brak zmiany, niewielka poprawa, umiarkowana poprawa, wyraźna poprawa. <u>Ogólna ocena leku dokonana przez pacjenta:</u> mało skuteczny, zadawalający, skuteczny, bardzo skuteczny. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 11 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (3 tygodnie fazy zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej) 	2
[116] Sharief 1993 (doniesienie konferencyjne) [117] Walker 1996 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (dane pochodzą z 1 ośrodka), międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=25 Wiek: 15-50 lat Nie podano ile napadów padaczkowych wymagano do włączenia pacjenta do badania Dodatkowe leki	topiramát: 400 mg/dobę, topiramát: 600 mg/dobę, n=9, aktywne placebo, n=11 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 11 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (3 tygodnie fazy zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej) 	2

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	IIA	przeciwpadaczkowe (nie podano ile i jakie leki)				
[118] Pivitera 1996, [119] Privitera 1995 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnice uogólnione lub nie) N=190 Wiek: 18-68 lat ≥12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (fenytoina, karbamazepina)	topiramat: 600 mg/dobę, n=48, topiramat: 800 mg/dobę, n=48, topiramat: 1000 mg/dobę, n=47, aktywne placebo, n=47 (w 2 podzielonych dawkach) (możliwa redukcja dawki)	<u>Procentowa redukcja średniej częstości napadów padaczkowych</u> od oceny wstępnej do fazy podwójnego zamaskowania. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, czyli odsetek pacjentów, u których nastąpił spadek częstości napadów padaczkowych o ≥50%. <u>Ogólna ocena poprawy stanu klinicznego</u> pacjentów dokonana przez lekarza: pogorszenie, brak zmiany, niewielka poprawa, umiarkowana poprawa, wyraźna poprawa. <u>Ogólna ocena stosowanego leku</u> dokonana przez pacjentów: mało skuteczny, zadawalający, skuteczny, bardzo skuteczny. <u>Odsetek spadku częstości napadów padaczkowych wtórnice uogólnionych</u> . <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	4
[120] Ben-Menachem 1996, [121] Ben-Menachem 1995, [122] Ben-Menachem	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnice uogólnione lub nie) N=56 Wiek: 18-65 lat ≥8 napadów padaczkowych w okresie 8	topiramat: 800 mg/dobę, n=28, aktywne placebo, n=28 (w 2 podzielonych dawkach) (możliwa redukcja dawki)	<u>Procentowa zmiana średniej częstości napadów padaczkowych</u> w okresie miesiąca, od oceny wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi na leczenie</u> , czyli odsetek pacjentów, u których doszło do ≥50% redukcji częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej oraz redukcji częstości napadów uogólnionych. <u>Ocena odpowiedzi na leczenie</u> dokonana przez lekarza:	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 13 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (5 tygodni fazy zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej) 	2

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatrýna, lakozamid.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
1993 (doniesienie konferencyjne)		tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych		wyraźna, umiarkowana, niewielka, pogorszenie, <u>Ocena badanego leku dokonana przez pacjenta:</u> bardzo skuteczny, skuteczny, mało skuteczny, nieskuteczny. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[123] Ben-Menachem 1992 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=20 Wiek: 18-65 lat Nie podano ile wymagano napadów padaczkowych w fazie wstępnej do włączenia pacjenta do badania 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	topiramát: ≤800 mg/dobę, n=10, aktywne placebo, n=10 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Zmiana w częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano 	2
[124] Tassinari 1996, [125] Tassinari 1995 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=56 Wiek: 18-65 lat ≥8 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków	topiramát: 600 mg/dobę, n=30, aktywne placebo, n=30 (w 2 podzielonych dawkach) (możliwa redukcja dawki)	<u>Zmiana w średniej częstości napadów padaczkowych w okresie miesiąca (28 dni), od oceny wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.</u> <u>Odsetek odpowiedzi na leczenie</u> , czyli odsetek pacjentów, u których doszło do ≥50% redukcji częstości napadów padaczkowych od oceny wstępnej. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do ≥75% redukcji częstości napadów padaczkowych. <u>Ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta dokonana przez lekarza:</u> pogorszenie, brak zmiany, niewielka	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie fazy zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej) 	2

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)		poprawa, umiarkowana poprawa, wyraźna poprawa. <u>Ogólna ocena leczenia dokonana przez pacjenta</u> : mało skuteczne, zadawalające, umiarkowanym skuteczne, bardzo skuteczne. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .		
[126] Rosenfeld 1996 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=209 Wiek: dorośli ≥6 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina)	topiramat: 1000 mg/dobę, n=167, aktywne placebo, n=42 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Procentowa redukcja średniej częstości napadów padaczkowych</u> w okresie miesiąca, od oceny wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do spadku częstości napadów padaczkowych o ≥50% w fazie leczenia podwójnie zamaskowanego. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 19 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (11 tygodni fazy zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej) 	2
[127] Ostergaard 1992 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=13 Wiek: 20-62 lat Nie podano ile wymagano napadów padaczkowych w fazie wstępnej do włączenia pacjenta do badania 1-2 dodatkowych leków	topiramat: 800 mg/dobę, aktywne placebo (nie podano liczebności poszczególnych grup)	<u>Zmiana w częstości napadów padaczkowych</u> . <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni fazy zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej) 	2

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatryna, lakozamid.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		przeciwpadaczkowych				
[128] Coles 1999 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe, wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne) N=128 Wiek: mediana 39 lat ≥3 napadów padaczkowych częściowych lub ≥2 napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	nie podano	<u>Nateżenie napadów padaczkowych</u> mierzono za pomocą <i>Liverpool Scale (LS)</i> i <i>National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3)</i> oraz kwestionariuszy: <i>Affect & Balance, Mastery and Anxiety and Depression</i> .	<ul style="list-style-type: none"> 1 miesiąc obserwacji w fazie wstępnej, 30 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni fazy zwiększania dawki i 16 tygodni fazy podtrzymującej) 	2
[129] Aranguiz 1991 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone) N=17 Wiek: nie podano ≥8 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, prymidon i/lub kwas	topiramát: 200 mg/dobę, topiramát: 400 mg/dobę, topiramát: 600 mg/dobę, aktywne placebo (nie podano liczebności poszczególnych grup) (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Zmiana w częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej 	2

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		walproinowy)				
[130] Martinez-Lage 1995 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe) N=24 Wiek: nie podano Nie podano ile wymagano napadów padaczkowych w fazie wstępnej do włączenia pacjenta do badania Nie podano ile i jakie dodatkowe leki przeciwpadaczkowe otrzymywali pacjenci	topiramat: 400 mg/dobę, n=24, aktywne placebo, n=23 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych</u> w okresie miesiąca w porównaniu do aktywnego placebo. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do spadku częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	Nie podano	2
[131] Zhang 2011	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nie) Wiek: ≥ 65 lat ≥ 4 napadów w ciągu 4 tygodni podczas 8 tygodni fazy wstępnej 1-3 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy)	topiramat: 200 mg/dobę, n=46, aktywne placebo, n=40 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych: o $\geq 50\%$, 25-50%, 0-25% lub wzrost o $\geq 25\%$</u> w okresie miesiąca w porównaniu do aktywnego placebo. <u>Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie</u> ($\geq 50\%$ redukcja częstości napadów) i nieodpowiadających (redukcja $< 50\%$ częstości napadów). <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 20 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	4

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wígabatryna, lakozamid.

TOPIRAMAT vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono metaanalizę oraz, które wybrano do porównania pośredniego lub porównania względem aktywnego placebo						
Metaanaliza 2 badań: [113] Faught 1996 i [114] Faught 1995 oraz [118] Privitera 1996 i [119] Privitera 1995	<p>Podobny opis badań: RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, podtyp IIA.</p> <p>Dodatkowo badanie: [118]-[119] - w układzie równoległym, [113]-[114] nie podano.</p>	<p>Bardzo zbliżona charakterystyka pacjentów: padaczka lekooporna (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nie) wiek 18-68 lat ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych</p>	<p>topiramát: 600 mg/dobę, aktywne placebo</p> <p>(w 2 podzielonych dawkach)</p> <p>(możliwa redukcja dawki)</p>	<p>Wspólne punkty końcowe:</p> <p><u>Mediana zmiany w średniej częstości napadów padaczkowych</u> w okresie miesiąca (28 dni), od oceny wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.</p> <p><u>Odsetek odpowiedzi na leczenie</u>, czyli odsetek pacjentów, u których doszło do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych od oceny wstępnej.</p> <p><u>Procentowa zmiana częstości napadów uogólnionych.</u></p> <p><u>Ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta</u> dokonana przez lekarza: pogorszenie, brak zmiany, niewielka poprawa, umiarkowana poprawa, wyraźna poprawa.</p> <p><u>Ogólna ocena leczenia dokonana przez pacjenta</u>: mało skuteczne, zadawalające, umiarkowanym skuteczne, bardzo skuteczne.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>	<p>Zbliżony czas trwania poszczególnych faz badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4-6 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej), (faza zwiększania dawki: [113][114] 4 tygodnie, [118]-[119] 12 tygodni) 	<p>Taka sama punktacja: 4</p>
<p>Pozostałe badania porównujące topiramát z aktywnym placebo nie nadawały się do przeprowadzenia porównania pośredniego, ze względu na zbyt duże różnice w metodyce w porównaniu do badań z zastosowaniem retygabiny. Dotyczyły one: przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [115] (15-65 lat), [131] (≥ 65 lat), rodzaju napadów padaczkowych: [120]-[122] (napady pierwotne lub wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne, z wykluczeniem pacjentów z napadami częściowymi); średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu: [106]-[107] (≥ 3 napadów w 4 tygodnie), [108]-[109] (≥ 4 napadów w 8 tygodni), [110]-[111] (≥ 2 napadów w 4 tygodnie); liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3: [108]-[109] (≥ 4 dodatkowych leków); badania: [120]-[122], [124]-[125], trwały krócej (12 tygodni [120]-[122] i 13 tygodni [124]-[125] – faza podwójnie zamaskowana), w porównaniu do innych badań z zastosowaniem topiramátu (16-18 tygodni), jak i badań z zastosowaniem retygabiny (16-18 tygodni).</p>						

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.6.8. Wigabatryna vs aktywne placebo

Tabela 121. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania wigabatryny w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[132] Bruni 2000 [133] Guberman 1994	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnice uogólnione lub nie) N=111 Wiek: 18-50 lat ≥6 napadów padaczkowych w czasie 8 tygodni fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, benzodiazepiny, prymidon, fenobarbital)	Wigabatryna: 2-4 g/dobę, n=58, aktywne placebo, n=53	<u>Zmiana średniej częstości napadów padaczkowych:</u> złożonych oraz łącznie złożonych i wtórnice uogólnionych, w okresie miesiąca od wstępnej oceny. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których nastąpił ≥50% spadek średniej częstości napadów padaczkowych częściowych złożonych i częściowych wtórnice uogólnionych okresie miesiąca od oceny wstępnej do końca badania. <u>Średnia liczba dni</u> , podczas których nie doszło do napadów padaczkowych, w okresie miesiąca od wstępnej oceny. <u>Zmiany latencji potencjału wywołanego i w testach neuropsychologicznych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 35 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (32 tygodnie fazy zwiększania dawki i 4 tygodnie fazy podtrzymującej) 	3
[134] Dean 1999	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnice uogólnione lub nie) N=203 Wiek: 18-60 lat ≥6 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni fazy wstępnej i	Wigabatryna: 1 g/dobę, n=45, wigabatryna: 3 g/dobę, n=43, wigabatryna: 6 g/dobę, n=41, aktywne placebo, n=45	<u>Średnia miesięczna (28 dni) częstość napadów padaczkowych częściowych złożonych i wtórnice uogólnionych</u> w okresie 8 tygodni leczenia w porównaniu do 8 tygodni fazy wstępnej. <u>Sukces terapeutyczny</u> , czyli odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja napadów padaczkowych wszystkich typów o ≥50%. <u>Częstość napadów padaczkowych częściowych złożonych</u> w okresie 28 dni.	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramata, wigabatryna, lakozamid.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<28 dni wolnych od napadów 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (barbiturany, benzodiazepina, karbamazepina, hydantoina, kwas walproinowy)		<p><u>Częstość napadów padaczkowych częściowych wtórnie uogólnionych</u> w okresie 28 dni.</p> <p><u>Częstość napadów padaczkowych częściowych prostych</u> w okresie 28 dni.</p> <p><u>Liczba dni wolnych od napadów padaczkowych</u> w okresie ostatnich 8 tygodni badania lub w ocenie lekarza po zakończeniu leczenia.</p> <p><u>Ocena efektu terapeutycznego</u> dokonana przez lekarza: brak napadów, wyraźna poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, niewielkie pogorszenie, umiarkowane pogorszenie, wyraźne pogorszenie.</p> <p><u>Łączna ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:</u> wyraźna poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, niewielkie pogorszenie, umiarkowane pogorszenie, wyraźne pogorszenie.</p> <p><u>Ogólna ocena bezpieczeństwa</u> stosowania badanego leku.</p>		
[135] Beran 1996	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone) N=97 Wiek: 17-64 lat ≥9 napadów padaczkowych złożonych w okresie ostatnich 2 miesięcy 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Wigabatryna: 2 g/dobę, wigabatryna: 3 g/dobę, n=98, aktywne placebo, n=98	<p><u>Łączny odsetek napadów padaczkowych</u>, czyli odsetek napadów padaczkowych wszystkich typów w 4-tygodniowych okresach.</p> <p><u>Liczba dni</u>, podczas których nie doszło do napadów padaczkowych.</p> <p><u>Ocena stanu klinicznego</u> dokonana przez lekarza i przez pacjenta w skali: bardzo dobry, dobry, umiarkowany, niewielka poprawa, brak zmiany, pogorszenie.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8 tygodni trwał każdy z 2 okresów, nie podano ile trwały faza zwiększania dawki i faza podtrzymująca) • 4 tygodnie fazy wyplukiwania 	4

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[136] Provincialli 1996	RCT, pojedynczo zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=40 Wiek: 17-66 lat ≥1 napadu padaczkowego w okresie 1 miesiąca 2-4 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenobarbital, prymidon oraz fenytoina, kwas walproinowy, klonazepam, klobazam)	Wigabatryna: 2 g/dobę, wigabatryna: 3 g/dobę, n=20, aktywne placebo, n=19	<u>Zmiany w zachowaniu i funkcjach poznawczych pacjentów.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 1 miesiąc obserwacji w fazie wstępnej i podawania aktywnego placebo, 3 tygodnie fazy pojedynczo zamaskowanej 	2
[137] French 1996, [139] Dodrill 1993	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=203 (rozpoczęło badanie) N=182 (przyjęło co najmniej jedną dawkę leku) Wiek: 18-60 lat ≥6 napadów padaczkowych w okresie ostatnich 8 tygodni 12-	Populacja MITT: Wigabatryna: 3 g/dobę, n=92, aktywne placebo, n=90 (w 2 podzielonych dawkach) Populacja PPA: Wigabatryna: 3 g/dobę, n=83, aktywne placebo, n=85	<u>Częstość napadów padaczkowych</u> częściowych złożonych i napadów częściowych wtórnie uogólnionych, pojawiających się w okresie miesiąca między ostatnimi 8 tygodniami fazy leczenia, a ostatnimi 8 tygodniami fazy wstępnej. <u>Sukces terapeutyczny</u> , czyli proporcja pacjentów, u których nastąpiła redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych i napadów częściowych wtórnie uogólnionych o ≥50%. <u>Częstość napadów</u> częściowych złożonych, napadów częściowych wtórnie uogólnionych. <u>Liczba dni</u> , podczas których nie doszło do napadów padaczkowych.	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		tygodniowej fazy wstępnej 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenobarbital, prymidon oraz fenytoina, kwas walproinowy, klonazepam, klobazam)		<u>Ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta</u> dokonana przez lekarza. <u>Ocena efektu terapeutycznego</u> badanego leku. <u>Zmiany w funkcjach poznawczych pacjentów i jakości ich życia.</u> <u>Istotna poprawa</u> , czyli $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych w okresie ostatnich 8 tygodni leczenia w porównaniu do ostatnich 8 tygodni fazy wstępnej. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[138] Dodrill 1995	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=146 Wiek: 18-63 lat Nie podano ile wymagano napadów padaczkowych w okresie fazy wstępnej do włączenia do badania 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	Wigabatryna: 1 g/dobę, n=36, wigabatryna: 3 g/dobę, n=38, wigabatryna: 6 g/dobę, n=32, aktywne placebo, n=40 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Zmiany w funkcjach poznawczych pacjentów i jakości ich życia.</u> <u>Istotna poprawa</u> , czyli $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych w okresie ostatnich 8 tygodni leczenia w porównaniu do ostatnich 8 tygodni fazy wstępnej. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	3
[140] Grunewald 1994	RCT, podwójnie zamaskowane, prospektywne, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=45 Wiek: 16-59 lat	Wigabatryna: 3 g/dobę, n=22, aktywne placebo, n=23 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych</u> prostych, złożonych lub uogólnionych notowano w okresie 8 tygodni fazy wstępnej i w okresie 8 tygodni między 4-12 tygodniem oraz 12-20 tygodniem leczenia. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, czyli doszło do redukcji o $\geq 50\%$ częstości	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 20 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (2 tygodnie fazy zwiększania dawki i 18 tygodni fazy podtrzymującej) 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	IIA	Nie podano ile wymagano napadów padaczkowych w okresie fazy wstępnej do włączenia do badania 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbiton)		napadów padaczkowych. <u>Zmiany w funkcjach poznawczych pacjentów w oparciu o testy neuropsychologiczne:</u> pamięci, psychomotoryczne, przetwarzania informacji, samopoczucia, zachowania. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[141] Gillham 1993, [142] McKee 1993, [143] McKee 1991 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione kloniczno-toniczne lub nie) N=24 Wiek: 17-53 lat ≥1 napadu padaczkowego częściowego lub ≥2 napadów padaczkowych uogólnionych w okresie 1 tygodnia w trakcie ostatnich 3 miesięcy 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, prymidon, fenobarbital)	Wigabatryna: 2-3 g/dobę, n=24, aktywne placebo, n=24 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Zmiany w funkcjach poznawczych pacjentów w oparciu o testy neuropsychologiczne:</u> IQ, psychomotoryczne, kwestionariusz stanu zdrowia. <u>Mediana łącznej redukcji częstości napadów padaczkowych</u> między fazą leczenia wigabatryną i fazą otrzymywania aktywnego placebo (oszacowane w 2, 6 i 12 tygodniu badania oraz łącznie). <u>Mediana liczby dni</u> , podczas których doszło do napadów padaczkowych między fazą leczenia wigabatryną i otrzymywania aktywnego placebo (oszacowane po zakończeniu 1 i 2 fazy oraz łącznie). <u>Liczba pacjentów</u> , u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o >50%, 25-50%, brak zmian, pogorszenie (oszacowane po zakończeniu 1 i 2 fazy oraz łącznie). <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 4 tygodnie obserwacji w fazie wstępnej, • 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni trwał każdy z 2 okresów: 6 tygodni 2 g/dobę wigabatryny i 6 tygodni 3 g/dobę wigabatryny), • 4 tygodnie fazy wyplukiwania 	2

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramata, wigaabtryna, lakozamid.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[144] Loeb 1992	RCT, pojedynczo zamaskowane, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=101 Wiek: 16-63 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca w trakcie ostatnich 2 miesięcy 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, prymidon, fenobarbital, klonazepam, klobazam, etozuksymid)	Wigaabtryna: 4 g/dobę, n=101, aktywne placebo, n=101	<u>Odpowiedź na leczenie</u> , czyli redukcja o ≥50% częstości napadów padaczkowych lub kliniczna poprawa jakości życia pacjentów związana ze zmniejszeniem nasilenia napadów padaczkowych w porównaniu do okresu podawania aktywnego placebo, w poszczególnych fazach leczenia. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 24 tygodni fazy pojedynczo zamaskowanej (8 tygodni podawania aktywnego placebo, 8 tygodni po 2 g/dobę wigaabtryny, 8-16 tygodni zwiększania dawki do 4 g/dobę wigaabtryny) 	2
[145] Reynolds 1991, [146] Ring 1990	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, , <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie lub napady pierwotnie uogólnione) N=33 Wiek: 16-61 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca lub ≥2 napadów padaczkowych	Wigaabtryna: 3 g/dobę, n=10, aktywne placebo, n=10	<u>Średnia zmiana częstości napadów padaczkowych</u> między grupą otrzymującą wigaabtrynę, a grupą otrzymującą aktywne placebo, w okresie 4 tygodni. <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> 6 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, 8 tygodni fazy otwartej (wszyscy pacjenci otrzymywali wigaabtrynę, 2 tygodnie fazy zwiększania dawki, 6 tygodni fazy podtrzymującej), 8 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (pacjenci, u których doszło do ≥50% redukcji częstości napadów padaczkowych) 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<p>pierwotnie uogólnionych w okresie 1 tygodnia w trakcie ostatnich 3 miesięcy</p> <p>1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, fenobarbiton, klonazepam)</p>				
<p>[148] Tartara 1986, [147] Tartara 1991 (doniesienie konferencyjne)</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=23 Wiek: 17-50 lat ≥1 napadu padaczkowego w okresie 1 tygodnia 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, fenobarbital, etozuksymid)</p>	<p>Wigabatryna: 2-3 g/dobę, n=23, aktywne placebo, n=23 (w 2 podzielonych dawkach)</p>	<p><u>Redukcja częstości napadów padaczkowych</u> między fazą leczenia wigabatryną i fazą otrzymywania aktywnego placebo w okresie 1 tygodnia. <u>Liczba pacjentów</u>, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o 75%, >50%, 25-50%, 0-25%, pogorszenie (wzrost częstości napadów). <u>Profil bezpieczeństwa</u>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • brak fazy wstępnej, • 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (7 tygodni trwał każdy z 2 okresów) 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramata, wigaabina, lakozamid.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[149] Cocito 1991 (doniesienie konferencyjne)	RCT, pojedynczo zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone) N=101 Wiek: 16-57 lat Nie podano ile napadów padaczkowych wymagano do włączenia pacjenta do badania Dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (nie podano ile i jakie)	Wigabatryna: 2-3 g/dobę, aktywne placebo, (nie podano liczebności poszczególnych grup)	<u>Średnia redukcja częstości napadów padaczkowych</u> ≥50% między fazą leczenia wigaabiny i fazą otrzymywania aktywnego placebo, w okresie miesiąca. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 miesiące obserwacji w fazie wstępnej, • 2 miesiące otrzymywania aktywnego placebo, • 2 miesiące ustalania dawki, • 2-4 miesiące modyfikacji dawki optymalnej dla pacjenta 	2
[150] Cocito 1989	RCT, pojedynczo zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=20 Wiek: 16-57 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, fenobarbital, prymidon)	Wigabatryna: 2-3 g/dobę, aktywne placebo, n=20 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Średnia redukcja częstości napadów padaczkowych</u> ≥50% między fazą leczenia wigaabiny i fazą otrzymywania aktywnego placebo, w okresie miesiąca. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 miesiąc obserwacji w fazie wstępnej, • 2 miesiące otrzymywania aktywnego placebo, • 2 miesiące ustalania dawki wigaabiny, • 2-4 miesiące modyfikacji dawki wigaabiny optymalnej dla pacjenta, • 9 miesięcy oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wigaabiny 	2

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[151] Browne 1989	RCT, pojedynczo zamaskowane, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=89 Wiek: dorośli ≥18 lat ≥3 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, fenobarbital, prymidon)	Wigabatryna 50 mg/kg/dobę lub 4 mg/dobę, aktywne placebo, nie podano liczebności grup (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Średnia i mediana redukcji częstości napadów padaczkowych</u> w okresie miesiąca między fazą wstępną i fazą podtrzymującą. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni obserwacji w fazie wstępnej (ostatni miesiąc otrzymywania aktywnego placebo), 16 tygodni fazy pojedynczo zamaskowanej (4 tygodnie fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej), <ul style="list-style-type: none"> faza otwarta 	3
[152] Tassinari 1987	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie i miokloniczne) N=31 Wiek: 10-58 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca 1-4 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (beznodiazepiny,	Wigabatryna: 2-3 g/dobę, n=31, aktywne placebo, n=31 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Zmiana w częstości napadów padaczkowych</u> w okresie 1 tygodnia między fazą leczenia wigabatryną i fazą otrzymywania aktywnego placebo. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 2 miesiące obserwacji w fazie wstępnej, 6 miesięcy fazy podwójnie zamaskowanej (3 miesiące trwał każdy z 2 okresów), 1 miesiąc otrzymywania aktywnego placebo na zakończenie badania 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, topiramata, wigaabtryna, lakozamid.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, fenobarbital, prymidon, trimetadion)				
[153] Rimmer 1984	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=24 Wiek: 16-61 lat Nie podano ile napadów padaczkowych wymagano do włączenia pacjenta do badania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, fenobarbital, prymidon, trimetadion)	Wigabatryna: 3 g/dobę, n=24, aktywne placebo, n=24 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Zmiana w częstości napadów padaczkowych między fazą leczenia wigabatryną i fazą otrzymywania aktywnego placebo.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 4 tygodnie obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (9 tygodni trwał każdy z 2 okresów) 	2
[154] Gram 1985	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=21 Wiek: 17-63 lat ≥4 napadów	Wigabatryna: 3 g/dobę, n=21, aktywne placebo, n=21 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Mediana liczby napadów padaczkowych między fazą leczenia wigabatryną i fazą otrzymywania aktywnego placebo, w okresie ostatnich 8 tygodni każdej fazy.</u> <u>Odsetek (liczba) pacjentów, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o ≥75%, ≥50% i <50% lub wzrost częstości napadów, między fazą leczenia wigabatryną i fazą otrzymywania aktywnego</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie podano ile trwała obserwacja w fazie wstępnej i czy uwzględniono ją w badaniu, • 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (12 tygodni trwał każdy z 2 okresów), • 4 tygodnie podawania aktywnego 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		padaczkowych w okresie 1 miesiąca 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, klonazepam, kwas walproinowy)		placebo, w okresie ostatnich 8 tygodni każdej fazy. <u>Pomiary stężenia wigabatryny i dodatkowych leków przeciwpadaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	placebo na zakończenie badania	
[155] Loiseau 1986	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, pierwotnie lub wtórnie uogólnione lub nie) N=23 Wiek: 10-58 lat ≥1 napadu padaczkowego w okresie 1 tygodnia 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, klonazepam, klobazam, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital)	Wigabatryna: 3 g/dobę, n=23, aktywne placebo, n=23	<u>Zmiana średniej częstości napadów padaczkowych</u> w okresie 1 tygodnia między fazą leczenia wigabatryną i fazą otrzymywania aktywnego placebo. <u>Ogólna ocena skuteczności leczenia</u> dokonana przez neurologa po zakończeniu każdej fazy badania w oparciu o częstość napadów, ich nasilenie i występowanie działań niepożądanych. <u>Ocena preferencji pacjentów</u> odnośnie 3 faz badania w oparciu o odczucia dotyczące skuteczności leczenia i komfortu. <u>Oceny bezpieczeństwa leczenia</u> dokonano w oparciu o kryteria kliniczne: liczba działań niepożądanych obiektywnych i subiektywnych, wyniki badań lekarskich prowadzonych w trakcie badania, kryteria biologiczne: badania krwi wykonywane podczas każdej wizyty.	<ul style="list-style-type: none"> • 5 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 20 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (10 tygodni trwał każdy z 2 okresów: 1 tydzień faza zwiększania dawki i 9 tygodni faza podtrzymująca), • 5 tygodni podawania aktywnego placebo na zakończenie badania 	4
[156] Gram 1983	RCT, pojedynczo zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie)	Wigabatryna: 1 g/dobę, wigabatryna: 2 g/dobę, wigabatryna: 3 g/dobę, aktywne placebo,	<u>Zmiana w częstości napadów padaczkowych</u> z 3 ostatnich tygodni każdej fazy. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • brak fazy wstępnej, • 20 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie trwał każdy z 5 okresów: podawania 	3

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, topiramata, wiganatryna, lakozamid.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		N=15 Wiek: 16-69 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 1 miesiąca 1-3 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, kwas walproinowy, klonazepam, prymidon)	n=15 (w 2 podzielonych dawkach)		aktywnego placebo, podawania wiganatryny 1 g/dobę, podawania wiganatryny 2 g/dobę, podawania wiganatryny 3 g/dobę, podawania aktywnego placebo)	
[157] Ried 1991 (doniesienie konferencyjne)	RCT, pojedynczo zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone) N=20 Wiek: nie podano Nie podano ile napadów padaczkowych wymagano do włączenia pacjenta do badania Dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (nie podano ile i jakie)	Wiganatryna: 2 g/dobę, aktywne placebo, n=20	<u>Zmiana w częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano ile trwała faza wstępna, 2 miesiące podawania wiganatryny 	2
[158] Ainley 1993a, [159] Ainley 1993b (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=97 Wiek: 16-65 lat ≥4 napadów	Wiganatryna: 2-3 g/dobę, n=97, aktywne placebo, n=97	<u>Zmiana w częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u> <u>Zmiany w funkcjach poznawczych pacjentów (N=53).</u>	Nie podano	2

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		padaczkowych w okresie miesiąca w ciągu ostatnich 2 miesięcy Dodatkowe leki przeciwpadaczkowe (nie podano ile i jakie)				
[160] Schachter 1984	RCT, pojedynczo zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone lub pierwotnie lub wtórnie uogólnione) N=10 Wiek: 22-56 lat ≥3 napadów padaczkowych w okresie 1 tygodnia 2-6 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, klonazepam, klorazepat, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy, acetazolamid, metzüksimid, fenobarbitak, etozuksymid)	Wigabatryna: 1-2 g/dobę, aktywne placebo, n=10 (w 2 podzielonych dawkach)	<u>Zmiana częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Zmiana parametrów biochemicznych.</u>	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano ile trwała faza wstępna, 4 tygodnie podawania wigabatryny: 2 tygodnie 1 g/dobę, 2 tygodnie 2 g/dobę, 2 tygodnie podawania aktywnego placebo 	3
[161] Remy 1986	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie	Padaczka lekooporna Wiek: dorośli	Wigabatryna (nie podano jaka dawka), aktywne placebo	Nie podano	Nie podano	2

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramata, wigabatryna, lakozamid.

WIGABATRYNA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	naprzemiennym, <i>superiority</i> , podtyp IIA		(nie podano liczebności grup)			
<u>Komentarz i podsumowanie badań, które wybrano do metaanalizy w celu przeprowadzenia porównania pośredniego lub które wybrano w celu przedstawienia wyników względem aktywnego placebo</u>						
<p>Nie przeprowadzono porównania pośredniego pomiędzy wigabatryną i retygabina, ze względu na zbyt duże różnice w metodyce badań. Dotyczyły one: pojedynczego zamaskowania badania: [150], [151], [156], [160]; przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia: [152] (10-58 lat), [155] (10-58 lat); średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu: [132] (≥ 6 napadów w 8 tygodni), [134] (≥ 6 napadów w 8 tygodni), [135] (≥ 9 napadów złożonych w czasie 2 miesięcy), [136] (≥ 1 napadu na miesiąc), [138] (nie podano), [140] (nie podano), [151] (≥ 3 napadów w miesiącu), [153] (nie podano), [160] (≥ 3 napadów w 1 tydzień); liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3: [136] (2-4 dodatkowe leki), [152] (1-4 dodatkowe leki), [160] (2-6 dodatkowych leków); [145]-[146] (8 tygodni – wigabatryna, następnie 8 tygodni – faza podwójnie zamaskowana), [150] (2 miesiące – aktywnego placebo, następnie 4-6 miesiące – wigabatryna), [156] (4 tygodnie – aktywnego placebo, następnie 20 tygodni – wigabatryna), [160] (4 tygodnie – wigabatryna, następnie 2 tygodnie aktywnego placebo), [154] (brak fazy wyplukiwania między poszczególnymi okresami badania); stosowanie dawki wigabatryny innej niż zalecana - 2-3 g/dobę (patrz 15.7.8.): [132]-[133] (2-4 g/dobę wigabatryny); odmiennych definicji punktów końcowych i sposobu przedstawienia wyników: [147]-[148] oraz [141]-[143].</p> <p>Do analizy włączono badania: [137] i [139] (≥ 6 napadów w 8 tygodni) i [144] (inny schemat badania: 8 tygodni – aktywnego placebo, następnie 16 tygodni – wigabatryna), ze względu na podobieństwo do badań z zastosowaniem retygabiny dotyczących charakterystyki populacji, których wyniki przedstawiono w porównaniu do aktywnego placebo, jednak ze względu na pozostałe różnice w metodyce, nie przeprowadzono porównania pośredniego z retygabina.</p>						

Badanie Remy 1986 [161] nie było dostępne w Polsce w formie pełnego tekstu.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.6.9. Lakozamid vs aktywne placebo

Tabela 122. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lakozamidu w leczeniu wspomagającym (tzw. terapia *add-on*) padaczki lekoopornej (III linia leczenia) w porównaniu do aktywnego placebo.

LAKOZAMID vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[162] Chung 2010	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnice uogólnione lub nie) N=405. Wiek: 16-70 lat ≥4 napady padaczkowe częściowe w czasie 28 dni, okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni w okresie 8 tygodni przed fazą wstępną i 8 tygodni fazy wstępnej; 1-3 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe.	Lakozamid: 400 lub 600 mg na dobe, podawane w 2 jednakowych dawkach; lakozamid 400 mg n=204, lakozamid 600 mg n=97, aktywne placebo, n=104	<u>Częstość napadów padaczkowych częściowych</u> złożonych i wtórnice uogólnionych w okresie 28 dni w porównaniu do fazy wstępnej. <u>Odpowiedź na leczenie</u> , czyli odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥50% redukcja średniej częstości napadów padaczkowych w okresie podtrzymującym w porównaniu do fazy wstępnej. <u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnice uogólnionych</u> w okresie 28 dni. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których wystąpiła ≥75% redukcja średniej częstości napadów padaczkowych w okresie podtrzymującym w porównaniu do fazy wstępnej. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe. <u>Procent dni wolnych od napadów padaczkowych</u> w okresie fazy podtrzymującej. <u>Zmiana częstości napadów i odsetek pacjentów</u> , u których nastąpił ≥50 % spadek średniej częstości napadów padaczkowych częściowych złożonych lub częściowych wtórnice uogólnionych toniczno-klonicznych w porównaniu do fazy wstępnej. (Charakter i częstość napadów były odnotowywane przez pacjenta lub jego opiekuna). <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) 	5

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retigabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetiracetam, lamotrygina, topiramata, wiganatryna, lakozamid.

LAKOZAMID vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[163] Halasz 2009	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=485. Wiek: 16-70 lat. ≥4 napady padaczkowe częściowe w czasie 28 dni, okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni w okresie 8 tygodni przed fazą wstępną i 8 tygodni fazy wstępnej; 1-3 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe.	Lakozamid: 200 lub 400 mg na dobe, podawane w 2 jednakowych dawkach; lakozamid 200 mg n=163, lakozamid 400 mg n=159, aktywne placebo, n=163.	<u>Częstość napadów padaczkowych</u> częściowych złożonych i wtórnie uogólnionych w okresie 28 dni w porównaniu do fazy wstępnej. <u>Odpowiedź na leczenie</u> , czyli odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥50% redukcja średniej częstości napadów padaczkowych w okresie podtrzymującym w porównaniu do fazy wstępnej. <u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnie uogólnionych</u> w okresie 28 dni. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe. <u>Procent dni wolnych od napadów padaczkowych</u> w okresie fazy podtrzymującej. (Charakter i częstość napadów były odnotowywane przez pacjenta lub jego opiekuna). <u>Profil bezpieczeństwa</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej), • 2 tygodnie fazy dodatkowej. 	5
[164] Ben-Menachem 2007	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) N=421. Wiek: 18-65 lat ≥4 napady padaczkowe częściowe w czasie 28 dni w okresie 8 tygodni fazy wstępnej, okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni; 1-2 dodatkowe leki	Lakozamid: 200, 400 mg lub 600 mg na dobe, podawane w 2 jednakowych dawkach; lakozamid 200 mg n=107, lakozamid 400 mg n=108, lakozamid 600 mg n=106, aktywne placebo, n=97.	<u>Zmiana częstości napadów padaczkowych</u> w okresie 28 dni w porównaniu do fazy wstępnej. <u>Odpowiedź na leczenie</u> , czyli odsetek pacjentów, u których wysąpiła ≥50% redukcja średniej częstości napadów padaczkowych w okresie podtrzymującym w porównaniu do fazy wstępnej. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych o co najmniej 75% oraz do wzrostu częstości napadów padaczkowych ≥25%. <u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnie uogólnionych</u> w okresie 28 dni. <u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe.	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) • 2 tygodnie fazy dodatkowej. 	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

LAKOZAMID vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		przeciwpadaczkowe.		<p><u>Procent dni wolnych od napadów padaczkowych w okresie fazy podtrzymującej.</u></p> <p>Ocena choroby mierzona kwestionariuszami <i>Clinician Global Impression of Change (CGIC)</i> i <i>Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31)</i>.</p> <p>(Charakter i częstość napadów były odnotowywane przez pacjenta lub jego opiekuna).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>		
Komentarz i podsumowanie badań, które wybrano do metaanalizy w celu przeprowadzenia porównania pośredniego lub które wybrano w celu przedstawienia wyników względem aktywnego placebo						
<p>Metaanaliza [163] Halasz 2009 [164] Ben-Menachem 2007</p>	Schemat badania identyczny.	Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie).	Lakozamid w dawce 200 mg [163], [164].	<p>Wspólne punkty końcowe:</p> <p><u>Częstość napadów padaczkowych częściowych</u> złożonych i wtórnie uogólnionych w okresie 28 dni w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie</u>, czyli odsetek pacjentów, u których nastąpił $\geq 50\%$ spadek średniej częstości napadów padaczkowych w okresie podtrzymującym w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których wystąpiła $\geq 75\%$ redukcja średniej częstości napadów padaczkowych w okresie podtrzymującym w porównaniu do fazy wstępnej (tylko [162], [164]).</p> <p><u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnie uogólnionych</u> w okresie 28 dni.</p> <p><u>Liczba i odsetek pacjentów bez napadów</u> w okresie fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Procent dni wolnych od napadów padaczkowych</u> w okresie fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>	<p>Bardzo zbliżone długości poszczególnych faz leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej, • 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4-6 tygodni fazy zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) [162], [163], [164]. 	Zbliżona (3-5)
<p>Metaanaliza [162] Chung 2010 [163] Halasz 2009 [164] Ben-Menachem 2007</p>		≥ 4 napady padaczkowe częściowe w czasie 28 dni, okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni.	Lakozamid w dawce 400 mg [162], [163], [164].			
<p>Metaanaliza [162] Chung 2010 [164] Ben-Menachem 2007</p>		Wiek: 16-70 lat [162], [163] lub 18-65 [164].	Lakozamid w dawce 600 mg ^ [162], [164].			
		Liczba dodatkowych przyjmowanych leków 1-3 [162], [163] lub 1-2 [164].				

14.6. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: retygabina vs okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, topiramata, wigaabatryna, lakoamid.

LAKOZAMID vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
<p>Analizowane badania nadają się do porównania pośredniego z retygabiną przez wspólny komparator aktywne placebo ze względu na rozpoznanie tych samych napadów padaczkowych wśród pacjentów biorących udział w badaniach (napady częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego), zbliżony przedział wieku, obejmujący pacjentów po 18 roku życia, ≥ 4 napady padaczkowe w czasie 28 dni oraz okres bez napadów padaczkowych nie dłuższy niż 21 dni, liczbę dodatkowych leków przeciwpadaczkowych 1-3 lub 1-2, zbliżony okres obserwacji (8 tygodni fazy wstępnej i 16-18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej), wspólne punkty końcowe (odsetek odpowiedzi na leczenie - $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych; odsetek pacjentów, u których redukcja napadów padaczkowych wyniosła co najmniej 75%; odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe; profil bezpieczeństwa) i zbliżoną ocenę w skali Jadad (4-5 punktów dla badań dotyczących retygabiny oraz 3-5 punktów dla badań dotyczących lakoamid).</p> <p>^ W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników badań [162], [164] odnoszących się do dawki lakoamidu 600 mg/dobę, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakoamidu w analizowanym wskazaniu <u>to 400 mg.</u></p>						

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 123. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [1], [2], [3], [15], [16], [17].

[1] Alves 2006, [2] Mansbach 2007, [3] Porter 2007, [15], [16], [17]			
Ocena w skali Jadad: 4			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 73 ośrodki badawcze w 19 krajach</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie)</p> <p><u>Wiek:</u> 16-70 lat</p> <p>≥4 napadów padaczkowych w okresie 30 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 30 dni (w czasie fazy wstępnej)</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=399 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT:</u> retygabina: 600 mg/dobę, n=99 retygabina: 900 mg/dobę, n=95 retygabina: 1200 mg/dobę, n=106 aktywne placebo, n=96</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. 8 tygodni fazy wstępnej B. 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (8 tygodni zwiększania dawki i 8 tygodni fazy podtrzymującej)</p> <p>retygabina: 600 mg/dobę, retygabina: 900 mg/dobę, retygabina: 1200 mg/dobę, aktywne placebo</p> <p>(w 3 podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 300 mg/dobę i zwiększano ją o 150 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 600 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 2 tygodniach, przyjmujący 900 mg/dobę po 4 tygodniach, a przyjmujący 1200 mg/dobę po 6 tygodniach.</p> <p>Dwukrotna możliwość redukcji dawki o 100 mg między 6 a 8 tygodniem fazy podwójnie zamaskowanej.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-2 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p><u>Mediana i średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła częstość napadów.</p> <p><u>Proporcja pacjentów</u>, u których nie występują napady padaczkowe.</p> <p><u>Procent czasu trwania leczenia (dni)</u>, w którym napady padaczkowe nie wystąpiły.</p> <p><u>Poprawa stanu klinicznego.</u></p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku 16-70 lat, niewystarczająco kontrolowane częściowe napady padaczkowe 		<ul style="list-style-type: none"> u kobiet: ciąża, laktacja lub brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, 	

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

<p>odogniskowe (proste częściowe z komponentą motoryczną lub częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego według ILAE),</p> <ul style="list-style-type: none"> doświadczenie co najmniej 4 napadów częściowych odogniskowych miesięcznie w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej, okres bez napadów nie dłuższy niż 30 dni, stosowanie 1 lub 2 leków w ustalonej dawce spośród: kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina, topiramát, lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, benzodiazepiny lub barbiturany, stosowanie stymulatorów nerwu błędnego było dozwolone, jeśli parametry stymulacji były utrzymywane na stałym poziomie w trakcie badania (traktowany jako jeden dodatkowy lek), pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> uleczalne przyczyny napadów padaczkowych, przebytec poważnej choroby w czasie ostatnich 2 lat, w historii choroby: pseudonapady, napady psychogeniczne lub stan padaczkowy w okresie 30 dni przed badaniem, nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku, klinicznie istotne anomalie w parametrach fizykalnych, laboratoryjnych lub elektrokardiograficznych, IQ ≤ 65, stosowanie eksperymentalnego leku w czasie ostatnich 30 dni przed badaniem, zaburzenia pola widzenia (badano pacjentów stosujących wigabatrynę w ostatnich 3 miesiącach), stosowanie wigabatryny, tiagabiny, felbamatu lub innych niezarejestrowanych leków przeciwpadaczkowych lub innych leków, które mogą wpłynąć na metabolizm leków przeciwpadaczkowych.
Komentarz	
<p>Nie podano opisu metody randomizacji.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane (pacjenci otrzymywali identycznie wyglądające tabletki).</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: podano tylko liczbę osób, która przerwała leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych: 17 osób z grupy przyjmującej 600 mg/dobę retygabiny, 19 osób z grupy przyjmującej 900 mg/dobę retygabiny, 31 osób z grupy przyjmującej 1200 mg/dobę retygabiny, 12 osób z grupy przyjmującej aktywne placebo.</p>	

Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [1], [2], [3], [15], [16], [17].

Parametr	Aktywne Placebo N = 96	Retygabina		
		600 mg/dobę N = 99	900 mg/dobę, N = 95	1,200 mg/dobę, N = 106
Wiek				
Lata, średnia ± SD (zakres)	34,5 ± 10,3 (16,0 – 58,0)	36,8 ± 10,9 (20,0 – 63,0)	37,0 ± 10,2 (14,0 – 64,0)	38,3 ± 11,9 (17,0 – 66,0)
Mężczyźni, n (%)	48 (50%)	53 (53,5%)	48 (51,5%)	55 (51,9%)
Kobiety, n (%)	48 (50%)	46 (46,5%)	47 (49,5%)	51 (48,1%)
Rasa				
Biała, n (%)	89 (92,7%)	98 (99,0%)	92 (96,8%)	103 (97,2%)
Czarna, n (%)	2 (2,1%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Azjatycka, n (%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (0,9%)
Inna, n (%)	4 (4,2%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	2 (1,9%)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Waga, kg				
Średnia±SD	71,0±18,2	71,6±15,3	73,0±17,3	71,5±15,5
Częstotliwość napadów padaczkowych w czasie 28 dni				
Średnia±SD (mediana)	25,3±91,8 (8,5)	18,1±32,3 (8,5)	16,7±28,7 (7,9)	18,9±27,6 (10,4)
Długość trwania padaczki w latach				
Średnia±SD (zakres)	20,8±11,2 (0,3–45,0)	21,2±12,0 (1,3–58,0)	19,7±12,0 (1,2–51,4)	20,1±11,4 (0,9–48,0)
Typ napadów padaczkowych				
Częściowe, n (%)	96 (100%)	99 (100%)	95 (100%)	106 (100%)
Bez wtórnego uogólnienia, n (%)	91 (94,8%)	96 (97%)	91 (95,8%)	104 (98,1%)
Częściowe złożone, n (%)	82 (85,4%)	82 (82,8%)	81 (85,3%)	99 (93,4%)
Częściowe przechodzące do wtórnie uogólnionych, n (%)	24 (25,0%)	23 (23,2%)	32 (33,7%)	26 (24,5%)
Proste częściowe bez wtórnego uogólnienia, n (%)	23 (24,0%)	32 (32,3%)	20 (21,1%)	28 (26,4%)
Proste częściowe z komponentą motoryczną, n (%)	10 (10,4%)	24 (24,2%)	11 (11,6%)	14 (13,2%)
Proste częściowe bez komponenty motorycznej, n (%)	14 (14,6%)	10 (10,1%)	10 (10,5%)	16 (15,1%)
Przyjmowane dodatkowo leki przeciwpadaczkowe				
1 lek przeciwpadaczkowy, n (%)	33 (34,3%)	26 (26,0%)	26 (27,4%)	31 (29,2%)
2 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	62 (64,6%)	72 (72,0%)	69 (72,6%)	74 (69,8%)
3 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	1 (1,1%)	2 (2,0%)	0	1 (0,9%)

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Tabela 125. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [4], [5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21].

[4] Brodie 2008, [5] Brodie 2010, [9] Gil-Nagel 2010, [10] Bourdette 2009, [11] Abou-Khalil 2010, [12] Gil Nagel 2010, [13] Burdette 2010, [14] Yacubian 2010, [15], [16], [19], [21]			
Ocena w skali Jadad: 5			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 71 ośrodków w 13 krajach</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe odogniskowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie)</p> <p><u>Wiek:</u> 18-75 lat</p> <p>≥4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni (w czasie fazy wstępnej)</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=539 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT FDA (bezpieczeństwo):</u> retygabina: 600 mg/dobę, n=181 retygabina: 900 mg/dobę, n=178 aktywne placebo, n=179</p> <p><u>Populacja ITT EMA:</u> retygabina: 600 mg/dobę, n=158 retygabina: 900 mg/dobę, n=149 aktywne placebo, n=164</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. 8 tygodni fazy wstępnej B. 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) C. 4 tygodnie fazy przejściowej u pacjentów kontynuujących badanie</p> <p>retygabina: 600 mg/dobę, retygabina: 900 mg/dobę, aktywne placebo (w 3 podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 300 mg/dobę i zwiększano ją o 150 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 600 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 2 tygodniach, przyjmujący 900 mg/dobę po 4 tygodniach, a przyjmujący 1200 mg/dobę po 6 tygodniach.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-3 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p><u>Mediana i średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła częstość napadów.</p> <p><u>Proporcja pacjentów</u>, u których nie występują napady padaczkowe.</p> <p><u>Procent czasu trwania leczenia (dni)</u>, w którym napady padaczkowe nie wystąpiły.</p> <p><u>Poprawa stanu klinicznego.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18-75 lat z diagnozą padaczki odogniskowej, która była oporna na leczenie, pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych, doświadczenie co najmniej 4 kwalifikujących napadów padaczkowych w ciągu 28 dni, przy czym czas wolny od napadów nie mógł przekraczać 21 dni w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn w wieku rozrodczym, podpisanie pisemnej zgody na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego, lezje lub encefalopatia, klirens kreatyniny <50 ml/minutę, interwał QT (Bazzett'a) >430 ms dla mężczyzn i >450 ms dla kobiet, pierwotna padaczka uogólniona, stan padaczkowy lub skupiska napadów w czasie ostatnich 12 miesięcy, pseudonapady, stosowanie wigabatryny lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy. 	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Komentarz
<p>Randomizacja ze stratyfikacją na podstawie wyjściowej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (4-8 oraz >8) i regionu geograficznego (środkowa i wschodnia Europa oraz reszta świata); kod randomizacyjny wygenerowany przez niezależną grupę z organizacji monitorującej badania kliniczne.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane (pacjenci otrzymywali tabletki w identycznych opakowaniach), numery zestawów leków były przyznawane przez interaktywny system głosowy.</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych, pomimo randomizacji ze stratyfikacją (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: zrandomizowano 539 spośród 696 przebadanych pacjentów, z czego 1 pacjent nie otrzymał pierwszej dawki badanego leku; powody przerwania badania w poszczególnych grupach badawczych (przyjmującej aktywne placebo; retygabinę w dawce 600 mg dobowo; retygabinę w dawce 900 mg dobowo) to: działania niepożądane (n=14; n=26; n=46 pacjentów odpowiednio dla grup), brak zadowalającej odpowiedzi na leczenie (n=5; n=0; n=0), utrata kontaktu z badaną osobą (n=2; n=4; n=1), naruszenie protokołu (n=2; n=6; n=3), prośba pacjenta niezwiązana z leczeniem (n=1; n=5; n=3), inne (n=3; n=5; n=3), co dało w sumie (n=27; n=46; n=56) pacjentów, którzy przerwali leczenie.</p>

Tabela 126. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [4], [5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21].

Parametr	Aktywne Placebo N = 179	Retygabina	
		600 mg/dobę N = 181	900 mg/dobę N = 178
Wiek			
Lata, średnia (SD)	37,7 (11,75)	37,5 (12,02)	37,7 (12,77)
Płeć			
Mężczyźni, n (%)	89 (50%)	76 (42%)	93 (52%)
Kobiety, n (%)	90 (50%)	105 (58%)	85 (48%)
Częstotliwość napadów padaczkowych, 28 dni			
Populacja ITT FDA, częstotliwość w fazie wstępnej	n = 176	n = 179	n = 175
Średnia (SD)	30,3 (69,0)	25,2 (67,3)	24,2 (39,4%)
Mediana	9,3	9,5	10,3
Zakres	3-485	3-858	3-343
Populacja ITT EMA, częstotliwość w fazie wstępnej	n = 164	n = 158	n = 149
Średnia (SD)	31,0 (71,2)	25,6 (70,7)	23,1 (32,7)

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Mediana	9,2	9,8	10,1
Zakres	3–485	3–858	3–186
Historia choroby			
Częściowa padaczka (rozpoznanie zasadnicze), n (%)	179 (100%)	181 (100%)	177 (99,4%)
Czas trwania w latach, średnia (SD)	22,8 (11,8)	22,5 (13,0)	22,5 (12,7)
Przyjmowane dodatkowo leki przeciwpadaczkowe			
1 lek przeciwpadaczkowy, n (%)	40 (22,3%)	49 (27,1%)	35 (19,7%)
2 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	87 (48,6%)	76 (42,0%)	99 (55,6%)
3 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	52 (29,1%)	56 (30,9%)	44 (24,7%)
Dodatkowe leki przeciwpadaczkowe przyjmowane przez więcej niż 5% pacjentów			
Barbiturany, n (%)	12 (6,7%)	24 (13,3%)	20 (11,2%)
Benzodiazepiny, n (%)	33 (18,4%)	36 (19,9%)	32 (18,0%)
Karboksamidy, n (%)	109 (60,9%)	107 (59,1%)	116 (65,2%)
Pochodne kwasów tłuszczowych, n (%)	63 (35,2%)	49 (27,1%)	49 (27,5%)
Inne leki przeciwpadaczkowe, n (%)	109 (60,9%)	110 (60,8%)	116 (65,2%)
Stymulatory nerwu błędnego, n (%)	6 (3,4%)	4 (2,2%)	4 (2,2%)

Tabela 127. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [6], [7], [8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

[6] French 2008, [7] French 2009, [8] French 2011, [9] Gil-Nagel 2010, [10] Bourdette 2009, [11] Abou-Khalil 2010, [12] Gil Nagel 2010, [13] Burdette 2010, [14] Yacubian 2010, [15], [16], [18], [20]			
Ocena w skali Jadad: 5			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 53 ośrodki w 5 krajach Ameryki Północnej i Południowej</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie)</p> <p><u>Wiek:</u> 18-75 lat</p> <p>≥4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni (w czasie fazy wstępnej)</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=306 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT-FDA (bezpieczeństwo):</u> retygabina: 1200 mg/dobę, n=153, aktywne placebo, n=152</p> <p><u>Populacja ITT-EMA:</u> retygabina: 1200 mg/dobę, n=119, aktywne placebo, n=137</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. 8 tygodni fazy wstępnej</p> <p>B. 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej)</p> <p>retygabina: 1200 mg/dobę, aktywne placebo</p> <p>(w 3 podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 300 mg/dobę i zwiększano ją o 150 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 1200 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 6 tygodniach.</p> <p>U pacjentów nie tolerujących zadanej dawki leku, zredukowano ją do 1050 mg/dobę na początku 7 tygodnia fazy podwójnie zamaskowanej.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-3 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 18 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tygodni.</p>	<p><u>Mediana i średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła częstość napadów.</p> <p><u>Proporcja pacjentów</u>, u których nie występują napady padaczkowe.</p> <p><u>Procent czasu trwania leczenia (dni)</u>, w którym napady padaczkowe nie wystąpiły.</p> <p><u>Poprawa stanu klinicznego.</u></p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18-75 lat z diagnozą padaczki odogniskowej (proste lub złożone napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez niego, zgodnie z klasyfikacją ILAE), która była oporna na leczenie, pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych, doświadczenie co najmniej 4 kwalifikujących napadów padaczkowych w ciągu 28 dni, przy czym czas wolny od napadów nie mógł przekraczać 21 dni w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej, padaczka zdiagnozowana co najmniej 2 lata wcześniej, objawiająca się napadami częściowymi, pomimo stosowania w przeszłości co najmniej 2 leków przeciwpadaczkowych osobno lub razem we właściwej dawce i przez wystarczająco długi okres czasu 		<ul style="list-style-type: none"> stan medyczny lub psychiczny, który w opinii badacza mógłby mieć wpływ na zdrowie pacjenta biorącego udział w badaniu, klinicznie istotne anomalie w parametrach fizykalnych, funkcji życiowych, EKG lub parametrach laboratoryjnych, zaburzenia funkcjonowania nerek oceniane jako klirens kreatyniny < 50 ml/minutę, interwał QT (Bazzett'a) >430 ms dla mężczyzn i >450 ms dla kobiet, nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku, postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego OUN (toczeń OUN, nowotwór, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera), lezje lub encefalopatia, nowotwór złośliwy w czasie ostatnich 2 lat z wykluczeniem 	

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

<p>w opinii badacza,</p> <ul style="list-style-type: none"> • podpisanie pisemnej zgody na udział w badaniu. 	<p>raka podstawnomórkowego,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąży lub karmienie piersią, • udział w próbie klinicznej w czasie 2 miesięcy przed pierwszą wizytą kontrolną, • wcześniejsze stosowanie retygabiny w badaniu klinicznym, • zaburzenia pola widzenia związane ze stosowaniem wigabatryny lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy, • historia pseudonapadów, zdarzenia nieepileptyczne lub inny tym napadów psychogenicznych, który mógłby być pomyłony z właściwymi napadami padaczkowymi, • pierwotne napady uogólnione, • zgrupowanie lub mnogość napadów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, jeśli nie można było oddzielić od siebie pojedynczych napadów, • stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, • jakiegokolwiek czynniki mogące zakłócić prawidłowe stosowanie się do zaleceń w badaniu i raportowanie działań niepożądanych, • brak możliwości ukończenia badania w opinii badacza.
Komentarz	
<p>Randomizacja prosta; kod randomizacyjny wygenerowany przez niezależną grupę z organizacji monitorującej badania kliniczne. Badanie podwójnie zamaskowane (pacjenci otrzymywali tabletki w identycznych opakowaniach), numery zestawów leków były przyznawane przez interaktywny system głosowy.</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: zrandomizowano 306 spośród 442 przebadanych pacjentów, z czego 1 pacjent nie otrzymał pierwszej dawki badanego leku; powody przerwania badania w poszczególnych grupach badawczych (przyjmującej aktywne placebo; retygabine w dawce 1200 mg dobowo) to: działania niepożądane (n=13; n=41 pacjentów odpowiednio dla grup), brak zadowalającej odpowiedzi na leczenie (n=2; n=4), utrata kontaktu z badaną osobą (n=2; n=1), naruszenie protokołu badania (n=4; n=4), prośba pacjenta niezwiązana z leczeniem (n=1; n=0), inne (n=4; n=6), co dało w sumie (n=26; n=56) pacjentów, którzy przegrali leczenie.</p>	

Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [6], [7], [8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20].

Parametr	Aktywne placebo N = 152	Retygabina 1200 mg/dobę N = 153
Wiek, lata		
Średnia (SD)	36,7 (11,6)	37,7 (12,6)
Zakres	18–64	18–71
Płeć		
Kobiety, n (%)	80 (52,6%)	85 (55,6%)
Mężczyźni, n (%)	72 (47,4%)	68 (44,4%)
Grupa etniczna		
Biała, n (%)	78 (51,3%)	90 (58,8%)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Iberyjska, n (%)	47 (30,9%)	39 (25,5%)
Czarna, n (%)	15 (9,9%)	15 (9,8%)
Waga, kg		
Średnia (SD)	75,2 (22,8)	77,8 (21,7)
Wzrost, cm		
Średnia (SD)	166,8 (10,6)	166,7 (10,1)
Współczynnik BMI, kg/m²		
Średnia (SD)	26,9 (7,6)	27,8 (6,9)
Długość trwania choroby		
Lata (SD)	23,1 (12,8)	23,7 (13,0)
Przyjmowane dodatkowo leki przeciwpadaczkowe		
1 lek przeciwpadaczkowy, n (%)	21 (13,8%)	32 (20,9%)
2 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	70 (46,1%)	79 (51,6%)
3 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	61 (40,1%)	42 (27,5%)
Stymulatory nerwu błędnego, n (%)	17 (11,2%)	12 (7,8%)
Miesięczna częstość napadów częściowych w fazie wstępnej		
Mediana	11,3	12,1

Tabela 129. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [22].

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

[22] Barcs 2000			
Ocena w skali <i>Jadad</i> : 3			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 73 ośrodki badawcze w 11 krajach</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie)</p> <p><u>Wiek:</u> 15-65 lat</p> <p>≥4 napadów padaczkowych w okresie miesiąca (w czasie fazy wstępnej)</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=694 pacjentów</p> <p><u>Populacja mITT:</u> N=692 okskarbazepina: 600 mg/dobę, n=168, okskarbazepina 1200 mg/dobę, n=177, okskarbazepina 2400 mg/dobę, n=174 aktywne placebo, n=173</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. 8 tygodni fazy wstępnej B. 28 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (2 tygodnie zwiększania dawki, 24 tygodnie podtrzymującej, 2 tygodnie zmniejszania dawki)</p> <p>okskarbazepina: 600 mg/dobę, 1200 mg/dobę, 2400 mg/dobę aktywne placebo</p> <p>(w 2 podzielonych dawkach)</p> <p>Pacjenci przyjmujący 600 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 2 dniach, przyjmujący 1200 mg/dobę po 6 dniach, a przyjmujący 2400 mg/dobę po 14 dniach. Dopuszczano możliwość zmniejszenia dawki 2400 mg/dobę do 1800 mg/dobę.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-3 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 28 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 36 tygodnie.</p>	<p><u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.</p> <p><u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.</p> <p><u>Proporcja pacjentów</u>, u których nie występują napady padaczkowe.</p> <p><u>Ryzyko wycofania z badania</u> z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu; • pacjenci z częściowymi napadami prostymi lub wtórnie uogólnionymi; • wiek 15-65 lat; • przejście badań fizykalnych i neurologicznych; • test ciążyowy w przypadku kobiet potencjalnie w wieku rozrodczym; • EEG wykonane od diagnozy padaczki; • średnio 4 częściowe napady w miesiącu w ciągu 8- tygodniowego okresu odniesienia. 		<ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży i karmiące lub próbujące zajść w ciążę; • w historii choroby uogólnione napady padaczkowe lub stan padaczkowy trakcie 24 miesięcy przed badaniem; • napady o pochodzeniu metabolicznym, nowotworowym lub infekcyjnym; • niestosowanie się do zaleceń lekarskich; • choroby układu krążenia, układu oddechowego, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, układu krwiotwórczego, onkologiczne, psychiatryczne, lub postępująca choroba neurologiczna; • próba samobójcza; • nadużywanie leków; • nadwrażliwość na karbamazepinę (CBZ); • klinicznie istotne nieprawidłowości badań laboratoryjnych: poziom sodu w osoczu <130 mmol/l, poziom transaminazy kwasu glutaminowego- kwasu szczawiooctowego i transaminazy kwasu glutaminowego - kwasu pirogronowego 	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<p>przewyższający normę ponad 2,5 krotnie, poziom białych krwinek mniejszy niż $3 \cdot 10^9/l$;</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 90 dni przed przyjęciem do badania; • wcześniejsze leczenie okskarbazepiną (OXC); • wcześniejsze leczenie inhibitorem monoaminoooksydazy w ciągu 15 dni przed badaniem; • leczenie towarzyszące etozuksymidem i felbamatem; • towarzysząca terapia estrogenowa lub hormonalna antykoncepcja.
Komentarz	
<p>Nie podano opisu metody randomizacji.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane (nie podano metody zamaskowania)</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Podano liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania bez podania przyczyn: z grupy przyjmującej okskarbazepinę w dawce 600 mg/dobę, n=38, 1200 mg/dobę, n=80, 2400 mg/dobę, n=128, aktywne placebo, n=49. Z powodu działań niepożądanych zrezygnowało: z grupy przyjmującej okskarbazepinę w dawce 600 mg/dobę, n=20 pacjentów, 1200 mg/dobę, n=64, 2400 mg/dobę, n=116, aktywne placebo, n=15 pacjentów.</p>	

Tabela 130. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania okskarbazepiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [22].

Parametr	Okskarbazepina 600 mg/dobę N=168	Okskarbazepina 1200 mg/dobę N=177	Okskarbazepina 2400 mg/dobę N=174	Aktywne placebo N=173
Wiek (lata)				
Średnia (przedział)	34,6 (15–65)	33,8 (16–64)	35,2 (15–66)	34,3 (15–65)
Płeć				
Kobiety (n, %)	82 (48,8%)	97 (54,8%)	76 (43,7%)	96 (55,5%)
Mężczyźni (n, %)	86 (51,2%)	80 (45,2%)	98 (56,3%)	77 (44,5%)
Waga (kg)				
Średnia (przedział)	73,1 (44–139)	70,5 (45–135)	70,9 (44–131)	70,2 (35–120)
Częstotliwość napadów padaczkowych w okresie początkowym, 28 dni				
Mediana	9,6	9,8	10,0	8,6
Częstotliwość napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych w okresie początkowym, 28 dni				
Mediana	3,5 (n=49)	2,0 (n=68)	2,4 (n=60)	3,5 (n=51)

Tabela 131. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania tiagabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24], [25].

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

[24] Kalviainen 1998, [25] Brodie 1994 Ocena w skali Jadad: 4			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> Nie podano.</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone)</p> <p><u>Wiek:</u> 16-75 lat</p> <p>≥8 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni i okres bez napadów nie dłuższy niż 28 dni (w czasie fazy wstępnej)</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=154 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT:</u> tiagabina: n=77 aktywne placebo, n=77</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u> A. 12 tygodni fazy wstępnej B. 22 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni zwiększania dawki, 12 tygodni fazy podtrzymującej i 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki)</p> <p>tiagabina: 30 mg/dobę, aktywne placebo (w 3 podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 12 mg/dobę i zwiększano ją do 18 mg/dobę w 3 tygodniu i do 30 mg/dobę w 5 tygodniu. Możliwość zmniejszania dawki do 24 mg/dobę w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-3 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 22 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 34 tygodnie.</p>	<p><u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego. <u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego. <u>Procent czasu trwania leczenia (dni)</u>, w którym napady padaczkowe nie wystąpiły. <u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 16-75 lat z udokumentowaną historią częściowych napadów padaczkowych, doświadczenie co najmniej 8 kwalifikujących częściowych napadów padaczkowych (samych lub w kombinacji z innymi rodzajami napadów padaczkowych) w ciągu 12 tygodni okresu wstępnego dni, przy czym czas wolny od napadów nie mógł przekraczać 28 dni w czasie fazy wstępnej, pacjenci, którzy nie doświadczyli okresu wolnego od napadów padaczkowych w ciągu 4 tygodniowego interwału w fazie wstępnej, kobiety po menopauzie lub stosujące skuteczne metody antykoncepcji, podpisanie pisemnej zgody na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> występowanie pseudonapadów w historii choroby, aktywna, postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego, wystąpienie w ciągu ostatnich 3 miesięcy jakiegokolwiek istotnego schorzenia oraz medycznego lub neurologicznego zaburzenia wymagającego częstych zmian leków lub ich dawek, które mogą zniekształcić interpretację otrzymanych w badaniu wyników, klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, osoby nadużywające leków lub alkoholu lub słabo dostosowujące się do zaleceń lekarza. 	
Komentarz			
Badanie randomizowane; kod randomizacyjny wygenerowany komputerowo.			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Badanie podwójnie zamaskowane (nie podano sposoby zamaskowania próby).
 Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).
 Osoby utracone: w grupie tiagabiny ogółem 21/77 osób (powody: wystąpienie działań niepożądanych - 17 osób; brak skuteczności leczenia - 2 osoby; nie kwalifikowanie się - 1 osoba; nieodpowiedni rodzaj napadów w fazie wstępnej - 1 osoba); w grupie aktywnego placebo ogółem 8/77 osób (powody: wystąpienie działań niepożądanych - 2 osoby; brak skuteczności leczenia - 1 osoba; powody osobiste - 1 osoba; utrata z obserwacji - 1 osoba; inne - 3 osoby).

Tabela 132. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania tiagabiny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [24]-[25].

Parametr	Tiagabina N=77	Aktywne placebo N=77
Wiek (lata)		
Średnia (przedział)	36,4 (18,7–59,7)	36,0 (17,9–71,3)
Płeć		
Kobiety (n, %)	34 (44%)	30 (39%)
Mężczyźni (n, %)	43 (56%)	47 (61%)
Czas trwania choroby (lata)		
Średnia (przedział)	24,9 (2–52)	23,0 (1–49)
Rodzaj napadów padaczkowych w fazie początkowej (n, %)		
Ogółem	77 (100%)	77 (100%)
Częściowe złożone	72 (94%)	75 (97%)
Częściowe proste	51 (66%)	47 (61%)
Wtórnie uogólnione, toniczno-kloniczne	32 (42%)	30 (39%)
Mediana 4-tygodniowego wskaźnika napadów w okresie fazy początkowej		
Ogółem	12,2	10,5
Częściowe złożone	7,0	7,7
Częściowe proste	10,9	12,5
Wtórnie uogólnione, toniczno-kloniczne	2,0	1,3
Liczba kiedykolwiek przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych		
Średnia (przedział)	6,2 (1–13)	6,2 (2–15)
Rodzaj jednocześnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych (≥10% pacjentów w czasie okresu początkowego)		
Karbamazepina (n, %)	62 (81%)	59 (77%)
Klonazepam (n, %)	10 (13%)	10 (13%)
Fenytoina (n, %)	10 (13%)	14 (18%)
Kwas walproinowy (n, %)	23 (30%)	19 (25%)
Wigabatryna (n, %)	15 (19%)	14 (18%)

Tabela 133. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37].

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

[37] Yamauchi T. et al. 2006			
Ocena w skali Jadad: 4			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 54 ośrodki kliniczne.</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe)</p> <p><u>Wiek:</u> powyżej 16 lat</p> <p>≥8 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni (w czasie fazy wstępnej)</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=209 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT (bezpieczeństwo):</u> gabapentyna: 1200 mg/dobę, n=86 gabapentyna: 1800 mg/dobę, n=41 aktywne placebo, n=82</p> <p><u>Populacja PPA:</u> gabapentyna: 1200 mg/dobę, n=80 gabapentyna: 1800 mg/dobę, n=35 aktywne placebo, n=75</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. 12 tygodni fazy wstępnej B. 12 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej (1-3 dni wymuszonego zwiększania dawki i pozostałe dni do łącznego okresu 12 tygodni fazy podtrzymującej), C. 8 dni – 4 tygodnie stopniowego zmniejszania dawki D. 4 tygodnie obserwacji.</p> <p>gabapentyna: 1200 mg/dobę, 1800 mg/dobę, aktywne placebo (w 3 podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 600 mg/dobę pierwszego dnia, 1200 mg/dobę drugiego dnia oraz 180 mg/dobę trzeciego dnia.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-2 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28-32 tygodnie.</p>	<p><u>Mediana i średnia (bez SD) procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.</p> <p><u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego (brak danych oddzielnych wartości dla obu grup).</p> <p><u>Odsetek pacjentów, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych</u> z zakresie 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła częstotliwość napadów.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku powyżej 16 lat z częściowymi napadami padaczkowymi zdefiniowanymi na podstawie klasyfikacji ILAE, kobiety niebędące w ciąży, pacjenci o masie ciała 40-110 kg, którzy przyjmowali stabilną dawkę nie więcej niż 2 leków przeciwpadaczkowych, pacjenci, którzy mieli ≥8 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni (w czasie fazy wstępnej), podpisanie pisemnej zgody na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie niestabilnej choroby (stopniowe postępowanie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, encefalopatia, zmiany histologiczne wykryte za pomocą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej przeprowadzonych w ciągu ostatnich 2 lat), karmiące matki, kobiety planujące zajść w ciążę, osoby, które w ciągu ostatnich 3 miesięcy otrzymywały eksperymentalny lek, osoby, które w ciągu ostatnich 3 lat nadużywały alkoholu lub leków, osoby z nieprawidłowymi wartościami parametrów laboratoryjnych (azot mocznikowy we krwi, kreatynina, AspAT, AlAT, bilirubina całkowita ≥ 2 x górna granica normy, poziom białych krwinek $< 3000/ \text{mm}^3$, poziom neutrofilii $< 1500 \text{ mm}^3$). 	
Komentarz			
<p>Badanie randomizowane; nie podano sposobu randomizacji pacjentów do badania.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane (preparaty podawane w formie doustnej – identycznych kapsułek).</p>			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).
Osoby utracone: ogółem 15 osób; powody: pogorszenie się napadów padaczkowych (3 osoby w grupie aktywnego placebo); działania niepożądane (1 osoba w grupie aktywnego placebo, 4 osoby w grupie gabapentyny 1200 mg/dobę, 3 osoby w grupie gabapentyny 1800 mg/dobę); przyczyny administracyjne (2 osoby w grupie aktywnego placebo, 1 osoba w grupie gabapentyny 1200 mg/dobę, 1 osoba w grupie gabapentyny 1800 mg/dobę).

Tabela 134. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [37].

Parametr	Gabapentyna 1200 mg/dobę N=86	Gabapentyna 1800 mg/dobę N=41	Aktywne placebo N=82
Wiek (lata)			
Średnia (SD)	31,3 ± 10,6	32,7 ± 13,7	31,8 ± 11,3
Płeć			
Kobiety (n, %)	49 (57,0%)	19 (46,3%)	40 (48,8%)
Mężczyźni (n, %)	37 (43,0%)	22 (53,7%)	42 (51,2%)
Masa ciała (kg)			
Średnia (SD)	59,4 ± 11,1	62,1 ± 11,4	59,3 ± 11,5
Rodzaj napadów padaczkowych (n, %)			
Częściowe proste	44 (55,0%)	18 (51,4%)	44 (58,7%)
Częściowe złożone	66 (82,5%)	30 (85,7%)	67 (89,3%)
Wtórnie uogólnione	21 (26,3%)	13 (37,1%)	25 (33,3%)
Czas trwania napadów padaczkowych (lata)			
Średnia (przedział)	19,8 (4,0–42,0)	21,2 (5,2–43,3)	19,5 (2,1–47,0)
Częstotliwość napadów padaczkowych w okresie początkowym, 28 dni			
Średnia	31,6	24,4	19,9
Mediana	11,2	12,3	9,7
Przedział	2,7–564,3	2,9–101,4	3,3–289,7
Liczba jednocześnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych			
1 (n, %)	12 (14,0%)	2 (4,9%)	16 (19,5%)
2 (n, %)	74 (86,0%)	39 (95,1%)	66 (80,5%)

Tabela 135. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [44].

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

[44] UK GABAPENTIN STUDY GROUP 1990			
Ocena w skali <i>Jadad</i> : 4			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> Nie podano.</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, z wtórnym uogólnieniem lub bez)</p> <p><u>Wiek:</u> 14-73 lat</p> <p>≥1 napad padaczkowy tygodniowo w okresie 12 tygodni fazy wstępnej</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=127 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT:</u> gabapentyna: 1200 mg/dobę, n=61 aktywne placebo, n=66</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. 12 tygodni fazy wstępnej B. 14 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (2 tygodnie wymuszonego zwiększenia dawki, 12 tygodni fazy podtrzymującej).</p> <p>gabapentyna: 1200 mg/dobę, aktywne placebo</p> <p>(w 3 podzielonych dawkach)</p> <p>Przez pierwsze 2 tygodnie badania pacjenci przyjmowali gabapentynę w dawce 600 mg/dobę lub aktywne placebo. Przez następne 12 tygodni pacjenci przyjmowali gabapentynę w dawce 1200 mg/dobę lub aktywne placebo.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-2 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 14 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tygodni.</p>	<p><u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Proporcja odpowiedzi obliczana według wzoru</u> $RR = (T-B)/(T+B)$, w którym T to częstość napadów padaczkowych w okresie leczenia, B to częstość napadów padaczkowych w fazie wstępnej.</p> <p><u>Mediana zmiany częstości napadów</u> od fazy początkowej do fazy leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych z zakresie 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 14-73, doświadczenie co najmniej 1 częściowego napadu padaczkowego tygodniowo (z lub bez wtórnego uogólnienia) w ciągu 12 tygodni fazy wstępnej, pisemna zgodna na udział w badaniu 		<ul style="list-style-type: none"> nie podano. 	
Komentarz			
<p>Badanie randomizowane; nie podano sposobu randomizacji pacjentów do badania.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane (preparaty podawane w formie doustnej – identycznych kapsułek).</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: ogółem w grupie gabapentyny 9 osób (powody: < 1 napadu padaczkowego tygodniowo w fazie wstępnej – 1 osoba; dziennik częstości napadów padaczkowych prowadzony <56 dni – 6 osób; wstrzymanie przyjmowania analizowanego leku >14 dni – 3 osoby); ogółem w grupie aktywnego placebo 5 osób (powody: < 1 napadu padaczkowego tygodniowo w fazie wstępnej – 2 osoby; dziennik częstości napadów padaczkowych prowadzony <56 dni – 2 osoby; wstrzymanie przyjmowania analizowanego leku >14 dni – 1 osoba).</p>			

Tabela 136. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania gabapentyny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [44].

Parametr	Gabapentyna N=61	Aktywne placebo N=66

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wiek (lata)		
Średnia (przedział)	30 (15–62)	31 (14–73)
Płeć		
Kobiety (n, %)	37 (61%)	37 (56%)
Mężczyźni (n, %)	24 (39%)	29 (44%)
Czas trwania napadów padaczkowych (lata)		
Mediana (przedział)	17,0 (2–47)	19,0 (4–38)
Liczba leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych jako terapia podstawowa (n, %)		
0	1 (1,7%)	0 (0%)
1	20 (32,8%)	21 (31,8%)
2	38 (62,3%)	43 (65,2%)
3	2 (3,2%)	2 (3%)

Tabela 137. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*), w porównaniu do aktywne placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [50].

[50] Wu XY et al. 2009 Ocena w skali Jadad: 3			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne, z podwójnym zamaskowaniem próby; grupy równoległe; podtyp IIA; <i>superiority</i>.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 6 ośrodków klinicznych w Chinach.</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nieuogólnione)</p> <p><u>Wiek:</u> 16-70 lat</p> <p>≥8 napadów padaczkowych w czasie 8 tygodni retrospektywnego okresu wstępnego</p> <p><u>Zrandomizowano:</u> N=206 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT:</u> 1. Lewetiracetam 3000 mg,</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u> A. faza początkowa (8 tygodni), B. faza dostosowywania dawki (4 tygodnie), 1. Lewetiracetam, od 1 000 do 3 000 mg, 2. Aktywne placebo, C. faza ustalonej dawki lewetiracetamu 3 000 mg lub aktywne placebo (12 tygodni).</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Terapia 1-2 lekami przeciwpadaczkowymi.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni (faza podwójnie</p>	<p><u>Mediana procentowej i absolutnej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.</p> <p><u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie 7 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u> wolnych od napadów padaczkowych.</p> <p><u>Ocena efektywności terapii</u> przez neurologów.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

	n=102; 2. Aktywne placebo, n=100	zamaskowana). <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie (faza wstępna i faza podwójnie zamaskowana).	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 16-70 lat, pacjenci z częściową padaczką lekooporną z napadami wtórnie uogólnionymi lub nieuogólnionymi, zdiagnozowani co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, co najmniej 8 napadów częściowych w okresie 8 tygodni okresu początkowego, stabilna terapia 1-2 lekami przeciwpadaczkowymi przez co najmniej 10 tygodni poprzedzające badanie (jako jeden z leków przeciwpadaczkowych zakładane były benzodiazepiny), kobiety w wieku rozrodczym tylko w przypadku sterylizacji chirurgicznej lub stosujące skuteczną metodę antykoncepcji, świadoma, pisemna zgodna na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> stan padaczkowy lub pseudonapady w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie oraz 12 tygodni okresu początkowego, grupy napadów padaczkowych, które nie mogły być wiarygodnie i regularnie liczone, nawracająca psychotyczna lub poważna choroba afektywna, uzależnienie od leków lub alkoholu w okresie roku poprzedzającego badanie, choroba lub dysfunkcja serca, nerek, wątroby, nieprawidłowa współpraca z lekarzem, nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, stosowanie leków wpływających na funkcje ośrodkowego układu nerwowego (innych niż leki przeciwpadaczkowe), chyba że pacjent został ustabilizowany wobec takiej terapii ponad miesiąc przed rozpoczęciem badania, kobiety karmiące, udział w innym badaniu na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania lub udział w próbie klinicznej z wykorzystaniem lewetiracetamu. 	
Komentarz			
<p>Nie podano opisu metody randomizacji.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane (nie podano opisu zamaskowania).</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: 4 osoby wykluczone z populacji ITT (1 osoba w grupie lewetiracetamu utracona z obserwacji; 3 osoby z grupy aktywnego placebo: 2 osoby utracone z obserwacji, 1 osoba z powodu wystąpienia działań niepożądanych); 13 osób zrezygnowało w trakcie badania (4 osoby w grupie lewetiracetamu: 3 osoby z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 osoba utracona z obserwacji; 9 osób z grupy aktywnego placebo: 5 osób z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 osoby utracone z obserwacji, 1 osoba z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 1 osoba z innych powodów); ogółem 12 osób z grupy aktywnego placebo i 5 osób z grupy lewetiracetamu.</p>			

Tabela 138. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *aad-on*), w porównaniu do aktywnego placebo w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (III linia leczenia) [50].

Parametr	Lewetiracetam N=102	Aktywne placebo N=100
Wiek (lata)		
Średnia, SD (przedział)	32,7 ± 13,4 (15–70)	32,8 ± 11,9 (16–64)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Płeć		
Mężczyźni (n, %)	51 (50,0)	54 (54,0)
Kobiety (n, %)**	51 (50,0)	46 (46,0)
Masa ciała (kg)		
Średnia (SD)	60,7 (11,6)	63,2 (13,6)
Wiek, w którym pojawiły się napady padaczkowe (lata)		
Średnia (SD)	16,0 (11,0)	15,2 (10,9)*
Czas trwania choroby (lata)		
Średnia (SD)	16,5 (12,7)	17,3 (12,1)*
Rodzaj częściowych napadów padaczkowych (na początku badania)		
Proste (n, %)	30 (29,4)	30 (30,0)
Złożone (n, %)	57 (55,9)	61 (61,0)
Wtórnie uogólnione (n, %)	56 (54,9)	48 (48,0)
Pierwotnie uogólnione (n, %)	1 (1,0)	2 (2,0)
Rodzaj przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych jednocześnie z badaną terapią		
Karbamazepina (n, %)	59 (57,8)	52 (52,0)
Kwas walproinowy (n, %)	31 (30,4)	30 (30,0)
Topiramata (n, %)	29 (28,4)	25 (25,0)
Gabapentyna (n, %)	12 (11,8)	16 (16,0)
Fenytoina (n, %)	9 (8,8)	9 (9,0)
Klonazepam (n, %)	7 (6,9)	9 (9,0)
Fenobarbital (n, %)	6 (5,9)	9 (9,0)
Lamotrygina (n, %)	3 (2,9)	5 (5,0)

* n=99;

** Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 139. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetiracetamu, stosowanego jako terapia wspomagająca (tzw. terapia *add-on*) w porównaniu do aktywnego placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [53].

[53] Boon P et al. 2002 Ocena w skali Jadad: 4			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniwane parametry kliniczne

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

<p>Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne, z podwójnym zamaskowaniem próby; z sześcioma grupami skrzyżowanymi; podtyp IIA; <i>superiority</i>.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 61 ośrodków klinicznych w Europie.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z padaczką lekooporną (napady częściowe)</p> <p><u>Wiek:</u> 16-65 lat</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Ogółem pacjenci włączeni do fazy przesiewowej: 392 osoby</p> <p><u>Zrandomizowano:</u> N=324 pacjentów</p> <ol style="list-style-type: none"> Aktywne placebo → lewetiracetam w dawce 1 000 mg/dobę, n=58; Aktywne placebo → lewetiracetam w dawce 2 000 mg/dobę, n=54; Lewetiracetam w dawce 1 000 mg/dobę → aktywne placebo, n=53; Lewetiracetam w dawce 1 000 mg/dobę → lewetiracetam w dawce 2 000 mg/dobę, n=53; Lewetiracetam w dawce 2 000 mg/dobę → aktywne placebo, n=54; Lewetiracetam w dawce 2 000 mg/dobę → lewetiracetam w dawce 1 000 mg/dobę, n=52. <p>Wyniki przedstawiono dla populacji, która rozpoczęła drugą fazę badania po przekrzyżowaniu.</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. faza początkowa - 8 tygodni, B. faza dostosowywania dawki lewetiracetamu lub aktywne placebo - 4 tygodnie, C. faza ustalonej dawki lewetiracetamu 1 000 lub 2 000 mg/dobę lub aktywne placebo - 12 tygodni, D. faza dostosowywania dawki lewetiracetamu lub aktywne placebo - 4 tygodnie, E. faza ustalonej dawki lewetiracetamu 1 000 lub 2 000 mg lub aktywne placebo - 12 tygodni, F. faza zakończenia lub włączenia do okresu dodatkowego - 4 tygodnie.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Terapia 1-2 lekami przeciwpadaczkowymi.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 36 tygodni (faza dostosowywania dawki i podwójnie zamaskowana).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 44 tygodnie (faza obserwacji wstępnej, faza dostosowywania dawki i podwójnie zamaskowana).</p>	<p><u>Średnia liczba napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni.</p> <p><u>Średnia liczba napadów padaczkowych w zależności od typu napadów</u> w okresie 7 dni.</p> <p><u>Mediana procentowej i absolutnej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni, od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.</p> <p><u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ lub $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie 7 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.</u></p> <p><u>Profil bezpieczeństwa (wykluczenia z powodu działań niepożądanych).</u></p>
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> wiek 16-65 lat, pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną (głównie z napadami częściowymi), stabilna terapia 1-2 lekami przeciwpadaczkowymi przez okres minimum 4 tygodni przed włączeniem do badania, co najmniej 4 napady częściowe podczas każdego miesiąca okresu początkowego, kobiety w wieku rozrodczym tylko w przypadku stosowania skutecznej metody antykoncepcji lub po zabiegu sterylizacji, Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> stan medyczny inny niż padaczka lub postępująca, przewlekła choroba neurologiczna, uzależnienie od leków lub alkoholu, niewydolność nerek lub wątroby. 	
<p>Komentarz</p>			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Randomizacja (metoda permutacji blokowej ze stratyfikacją generowaną przy pomocy komputera).

Badanie podwójnie zamaskowane (identyczny wygląd, forma i smak tabletek).

Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).

Osoby utracone: 72 osoby w fazie przesiewowej; 92 osoby (28%) z całej leczonej populacji, 31 osób z grupy przyjmującej aktywne placebo, 25 osób z grupy lewetiracetamu w dawce 1 000 mg/dobę i 36 osób z grupy lewetiracetamu w dawce 2 000 mg/dobę.

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Tabela 140. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w porównaniu do aktywnego placebo w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (III linia leczenia) [53].

Parametr	Aktywne placebo → LEV 1 000 mg/dobę N=58	Aktywne placebo → LEV 2 000 mg/dobę N=54	LEV 1 000 mg/dobę → aktywne placebo N=53	LEV 1 000 mg/dobę → LEV 2 000 mg/dobę N=53	LEV 2 000 mg/dobę → aktywne placebo N=54	LEV 2 000 mg/dobę → LEV 1 000 mg/dobę N=52
Wiek (lata)						
Średnia, SD (przedział)	37 ± 11 (18–64)	37 ± 13 (16–69)	37 ± 9 (17–68)	36 ± 11 (16–56)	37 ± 11 (18–64)	37 ± 12 (14–65)
Płeć						
Mężczyźni (n, %)	30 (52)	25 (46)	27 (51)	24 (45)	24 (44)	27 (52)
Kobiety (n, %)	28 (48)	29 (54)	26 (49)	29 (55)	30 (56)	25 (48)
Waga (kg)						
Średnia (SD)	71 ± 17	71 ± 13	73 ± 13	71 ± 20	74 ± 18	69 ± 14
Wiek, w którym pojawiły się napady padaczkowe (lata)						
Średnia (SD)	13,1 ± 10,5	15,4 ± 11,2	13,6 ± 11,7	12,7 ± 11,4	13,6 ± 10,7	13,9 ± 11,2
Czas trwania choroby (lata)						
Średnia (SD)	24,4 ± 10,1	22,0 ± 11,9	24,0 ± 10,7	23,7 ± 13,7	23,5 ± 12,3	23,8 ± 14,4
Etiologia napadów padaczkowych						
Kryptogeniczne/idiopatyczne (n, %)	30 (51,7)	32 (63,0)	29 (54,7)	30 (56,6)	30 (55,6)	30 (57,7)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Rodzaj napadów padaczkowych na początku badania						
Napady częściowe proste (n, %)	21 (36)	19 (35)	12 (23)	19 (36)	10 (19)	20 (38)
Napady częściowe złożone (n, %)	49 (84)	44 (81)	42 (79)	42 (79)	48 (89)	45 (87)
Napady wtórnice uogólnione (n, %)	15 (26)	11 (20)	11 (21)	17 (32)	14 (26)	15 (29)
Napady niesklasyfikowane (n, %)	7 (12)	1 (2)	2 (4)	2 (4)	4 (7)	6 (12)
Częstotliwość napadów padaczkowych na początku badania (liczba/tydzień)						
Mediana	2,01	2,65	3,03	2,55	2,10	4,34
Liczba przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych jednocześnie z badanym lekiem						
1 (n, %)	6 (10)	12 (22)	13 (24)	10 (19)	7 (13)	12 (23)
2 (n, %)	48 (83)	40 (74)	35 (66)	41 (77)	44 (81)	39 (75)
≥3 (n, %)	4 (7)	2 (4)	5 (10)	2 (4)	3 (6)	1 (2)

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Tabela 141. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w porównaniu do aktywnego placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [55]-[57].

[55]-[57] Shorvon SD et al. 2000, 1996, 1999			
Ocena w skali Jadad: 3			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne, z podwójnym zamaskowaniem próby; grupy równoległe; podtyp IIA; <i>superiority</i>.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 61 ośrodków klinicznych w Belgii, Francji, Niemczech, Luksemburgu, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z padaczką lekooporną (napady częściowe, wtórnie uogólnione lub nieuogólnione)</p> <p><u>Wiek:</u> 16-65 lat</p> <p><u>Zrandomizowano:</u> N=324 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT:</u> 1. Lewetiracetam w dawce 1 000 mg/dobę, n=106; 2. Lewetiracetam w dawce 2 000 mg/dobę, n=106; 3. Aktywne placebo, n=112.</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u> A. faza początkowa - 8 tygodni, B. faza dostosowywania dawki lewetiracetamu lub aktywne placebo - 4 tygodnie, C. faza ustalonej dawki lewetiracetamu 1 000 lub 2 000 mg/dobę lub aktywne placebo - 12 tygodni.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Terapia 1-2 lekami przeciwpadaczkowymi.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni (faza dostosowywania dawki i faza podwójnie zamaskowana).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie (obserwacja w fazie wstępnej, faza dostosowywania dawki i faza podwójnie zamaskowana)</p>	<p><u>Średnia liczba napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni. <u>Średnia liczba napadów padaczkowych w zależności od typu napadów</u> w okresie 7 dni. <u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego. <u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa (również wykluczenia z powodu działań niepożądanych).</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 16-65 lat, pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną, głównie z napadami częściowymi (wtórnie uogólnionymi lub nieuogólnionymi), stabilna terapia maksymalnie 2 lekami przeciwpadaczkowymi przez okres co najmniej 4 tygodni przed włączeniem do badania, co najmniej 4 napady częściowe podczas każdego 4-tygodniowego interwału w 8- lub 12-tygodniowym okresie początkowym, kobiety w wieku rozrodczym tylko w przypadku stosowania skutecznej metody antykoncepcji lub po zabiegu sterylizacji, świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> niewydolność nerek, postępujące zaburzenia neurologiczne, poważne zaburzenia psychiatryczne, istotne klinicznie zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, uzależnienie od alkoholu lub leków, wcześniejsze niestosowanie się do zaleceń lekarzy odnośnie przyjmowania leków, inne zaburzenia mogące wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków. 	
Komentarz			
<p>Nie podano opisu metody randomizacji.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane.</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: 15 osób z grupy aktywnego placebo (działania niepożądane - 6 osób, cofnięcie zgody na udział w badaniu - 5 osób, inne* - 4 osoby), 12 osób z grupy lewetiracetamu w dawce 1 000 mg/dobę (działania niepożądane - 8 osób, cofnięcie zgody na udział w badaniu - 2 osoby, inne* - 2 osoby) i 19 osób z grupy lewetiracetamu w dawce 2 000 mg/dobę (działania niepożądane - 15 osób, cofnięcie zgody na udział w badaniu - 3 osoby, inne* - 1 osoba).</p>			

* niekwalifikowanie się do udziału w badaniu, naruszenie protokołu badania, brak skuteczności leczenia, decyzja sponsora badania.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 142. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*), w porównaniu do aktywnego placebo w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (III linia leczenia) [55]-[57].

Parametr	Lewetiracetam (1 000 mg/dobę) N=106	Lewetiracetam (2 000 mg/dobę) N=106	Aktywne placebo N=112
Wiek (lata)			
Średnia, SD (przedział)	36 ±10 (16-68)	37 ± 12 (14-65)	37 ± 12 (16-69)
Płeć			
Mężczyźni (n, %)	51 (48)	51 (48)	55 (49)
Kobiety (n, %)	55 (52)	55 (52)	57 (51)
Masa ciała (kg)			
Średnia (SD)	72 ± 17	72 ± 17	71 ± 15
Wiek, w którym pojawiły się napady padaczkowe (lata)			
Średnia (SD)	13,1 ± 11,5	13,7 ± 10,9	14,2 ± 10,9
Czas trwania choroby (lata)			
Średnia (SD)	23,8 ± 12,3	23,6 ± 13,3	23,2 ± 11,0
Etiologia napadów padaczkowych			
Kryptogeniczna/idiopatyczna	59 (55,7)	60 (56,6)	64 (57,1)
Rodzaj napadów padaczkowych na początku badania			
Napady częściowe, proste (n, %)	31 (29)	30 (28)	40 (36)
Napady częściowe, złożone (n, %)	84 (79)	93 (88)	93 (83)
Napady wtórnie uogólnione (n, %)	28 (26)	29 (27)	26 (23)
Inne (n, %)	4 (4)	10 (9)	8 (7)
Częstotliwość napadów padaczkowych na początku badania (n/tydzień)			
Mediana	2,82	2,58	2,50
Liczba leków przeciwpadaczkowych (AEDs) przyjmowanych podczas badania			
1	23 (22)	19 (18)	18 (16)
2	76 (72)	83 (78)	88 (79)
≥3	7 (7)	4 (4)	6 (5)

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Tabela 143. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*), w porównaniu do aktywnego placebo w terapii padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [58], [59].

[58] Cereghino JJ et al. 2000, [59] Cramer JA et al. 1999; Ocena w skali <i>Jadad</i> : 4			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne, z podwójnym zamaskowaniem próby; grupy równoległe; podtyp IIA: <i>superiority</i>.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 41 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z padaczką lekooporną (napady częściowe, wtórnie uogólnione lub nieuogólnione)</p> <p><u>Wiek:</u> 16-70 lat</p> <p><u>Zarandomizowano:</u> 294 pacjentów.</p> <p>1. Lewetiracetam w dawce 1 000 mg/dobę, n=98; 2. Lewetiracetam w dawce 3 000 mg/dobę, n=101; 3. Aktywne placebo, n=95.</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. faza początkowa - 12 tygodni, B. faza dostosowywania dawki lewetiracetamu lub aktywne placebo - 4 tygodnie, C. faza ustalonej dawki lewetiracetamu 1 000 mg/dobę lub 3 000 mg/dobę lub aktywne placebo - 14 tygodni, D. faza zmniejszania dawki lewetiracetamu - 8 tygodni.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Terapia co najmniej 2 lekami przeciwpadaczkowymi.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 18 tygodni (faza zwiększania dawki i faza podwójnie zamaskowana).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 30 tygodni (obserwacja w fazie wstępnej, faza zwiększania dawki i faza podwójnie zamaskowana).</p>	<p><u>Średnia i mediana liczby napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni.</p> <p><u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u> częściowych w okresie 7 dni od oceny wyjściowej do okresu podwójnie zamaskowanego.</p> <p><u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w czasie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100% lub wzrostu częstości.</p> <p><u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.</u></p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 16-70 lat, pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nieuogólnione), wcześniejsza terapia co najmniej 2 lekami przeciwpadaczkowymi, co najmniej 12 napadów częściowych podczas 12-tygodniowego okresu przed rozpoczęciem badania, minimum 2 napady w okresie 4 tygodni w okresie początkowym, kobiety w wieku rozrodczym tylko w przypadku stosowania skutecznych metod antykoncepcji oraz po stwierdzeniu negatywnego wyniku testu ciążowego, świadoma, pisemna zgodna na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> postępujące zaburzenia neurologiczne, inne poważne zaburzenia kliniczne, udział w innym badaniu klinicznym na miesiąc przed rozpoczęciem badania, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków/leków, upośledzenie funkcji wątroby lub nerek. 	
Komentarz			
<p>Randomizacja (blokowa). Badanie podwójnie zamaskowane (identyczne, białe tabletki, o identycznym smaku).</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: 91 osób w fazie przesiewowej (33 osoby ze względu na kryteria włączenia, 19 osób z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 14 osób z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 13 osób z innych powodów, 12 osób z powodu naruszenia protokołu badania); 6 osób z grupy aktywnego placebo (5 osób z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 1 osoba z powodu wycofania zgody na udział w badaniu), 12 osób z grupy lewetiracetamu w dawce 1 000 mg/dobę (6 osób z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 2 osoby z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 osoba z innych powodów, 3 osoby z powodu utraty z obserwacji) i 8 osób z grupy lewetiracetamu w dawce 3 000 mg/dobę (7 osób z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 1 osoba z powodu wycofania zgody na udział w badaniu).</p>			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 144. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetiracetamu, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*), w porównaniu do aktywnego placebo w leczeniu chorych z padaczką lekooporną (III linia leczenia) [58], [59].

Parametr	Lewetiracetam (1 000 mg/dobę) N=98	Lewetiracetam (3 000 mg/dobę) N=101	Aktywne placebo N=95
Wiek (lata)			
Średnia (SD)	38 ± 11	38 ± 11	38 ± 11
Płeć			
Mężczyźni (n, %)	62 (63,3)	66 (65,3)	50 (52,6)
Kobiety (n, %)	36 (36,7)	35 (34,7)	45 (47,4)
Rasa			
Biali (n, %)	82 (83,7)	88 (87,1)	81 (85,2)
Czarnoskórzy (n, %)	10 (10,2)	9 (8,9)	7 (7,4)
Inni (n, %)	6 (6,1)	4 (4,0)	7 (7,4)
Masa ciała (kg)			
Średnia (SD)	79,4 ± 19,1	80,3 ± 16,7	77,3 ± 17,9
Tygodniowa częstotliwość częściowych napadów padaczkowych*			
Mediana (dni)	2,53	2,08	1,77
Liczba przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych (AEDs)			
1 (n, %)	35 (35,7)	36 (35,6)	25 (26,5)
2 (n, %)	57 (58,2)	59 (58,4)	67 (70,5)
>2 (n, %)	6 (6,1)	6 (6,0)	3 (3,0)
Rodzaj przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych (AEDs)			
Karbamazepina (n, %)	52 (53,1)	56 (55,4)	59 (62,1)
Fenytoina (n, %)	37 (37,8)	36 (35,6)	29 (30,5)
Gabapentyna (n, %)	35 (35,7)	24 (23,8)	24 (25,3)
Kwas walproinowy (n, %)	24 (24,5)	26 (25,7)	28 (29,5)
Fenobarbital (n, %)	9 (9,2)	10 (9,9)	7 (7,4)
Prymidon (n, %)	2 (2,0)	9 (8,9)	9 (9,5)
Lamotrygina (n, %)	3 (3,1)	5 (4,9)	4 (4,2)
Klonazepam (n, %)	1 (1,0)	2 (1,9)	3 (3,2)
Inne (n, %)	5 (5,1)	8 (7,9)	7 (7,4)

* częstotliwość napadów = (7 x ogólna liczba napadów padaczkowych fazy początkowej badania)/czas trwania fazy początkowej badania.

** obliczono na podstawie dostępnych danych (dotyczy wartości procentowych).

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Tabela 145. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lamotryginy w porównaniu do aktywnego placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*), w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [79].

[79] Matsuo 1993			
Ocena w skali Jadad: 4			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 15 w Stanach Zjednoczonych</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie)</p> <p><u>Wiek:</u> 18-65 lat</p> <p>≥4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni (w czasie fazy wstępnej)</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=216 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT:</u> lamotrygina: 300 mg/dobę, n=71 lamotrygina 500 mg/dobę, n=72 aktywne placebo, n=73.</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. 12 tygodni fazy wstępnej B. 24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (3-5 tygodni zwiększania dawki i 19-21 tygodni fazy podtrzymującej) C. 3 tygodnie fazy zmniejszania dawki i obserwacji.</p> <p>lamotrygina: 300 mg/dobę, lamotrygina 500 mg/dobę, aktywne placebo</p> <p>(w 2 podzielonych dawkach)</p> <p>Dawkowanie lamotryginy rozpoczęto od 100 mg/dobę w ciągu pierwszego tygodnia, w kolejnych tygodniach dawkę zwiększano o 100 mg/dobę do 300 mg/dobę lub 500 mg/dobę lub maksymalnej tolerowanej dawki.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-3 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 39 tygodni.</p>	<p><u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Odsetek odpowiedzi</u>, czyli odsetek pacjentów u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 26-49%, ≥50, nie nastąpiły zmiany ±25% lub wzrosła częstość napadów 26-49%, ≥50%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u> u których wystąpiła redukcja liczby dni z napadami padaczkowymi w okresie 12 tygodni o ≥50%, 26-49%, nie nastąpiły zmiany (±25%) lub wzrosła liczba dni z napadami padaczkowymi o 26-49% lub ≥50%.</p> <p><u>Ocena stanu klinicznego pacjenta</u> dokonana przez lekarza w oparciu o częstość napadów padaczkowych i ich nasilenie.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u> <u>Stan funkcjonalny pacjenta w 7-stopniowej skali.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-65 lat, pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną, napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie, 1-3 dodatkowe leki przeciwpadaczkowe, ≥4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni, negatywny wynik testu ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, stosowanie antykoncepcji oraz pisemna zgoda na zapobieganie ciąży, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z dopiero zdiagnozowaną padaczką (<32 tygodni), pseudonapady lub napady pierwotnie uogólnione, napady wywołane lekami, alkoholem, zakażeniem, nowotworem, demielinacją włókien nerwowych, chorobą metaboliczną, postępującą chorobą degeneracyjną, doświadczyli stanu epileptycznego w ciągu 24 tygodni fazy wstępnej, postępująca choroba neurologiczna, nie wykazująca stabilizacji w okresie 24 tygodni przed fazą wstępną, leczenie za pomocą eksperymentalnego leku w okresie 24 tygodni fazy wstępnej, leczenie za pomocą kwasu walproinowego w okresie 4 tygodni 	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<ul style="list-style-type: none"> włączenia do badania i w czasie badania, uzależnienie od przepisywanych lub nie leków oraz alkoholu, stosowanie leków psychoaktywnych, poważne zaburzenia psychiczne wymagające hospitalizacji, IQ poniżej 50, zaburzenia zdrowotne wpływające na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub usuwanie leku, nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia, klinicznie znaczące przewlekłe schorzenia: nerek, wątroby, serca, naczyń, płuc, układu krwiotwórczego, endokrynnego, pokarmowego, moczowo-płciowego, retikuloendotelialnego oraz oftalmologiczne.
Komentarz	
<p>Nie opisano sposobu randomizacji.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane (preparaty podawane w formie doustnej – kapsułek).</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: 27 pacjentów wycofało się z badania z powodu: działań niepożądanych N=14, współistniejącej choroby, utraty kontroli nad napadami, nieprzestrzegania zaleceń, naruszenia protokołu badania, 25 pacjentów wycofało się w fazie podwójnie zamaskowanej, a 2 chorych w fazie zmniejszania dawki i obserwacji.</p>	

Tabela 146. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lamotryginy w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [79].

Parametr	Lamotrygina		Aktywne placebo N=73
	300 mg/dobę N=71	500 mg/dobę N=72	
Wiek			
Lata, średnia (zakres)	33 (20-57)	32 (18-59)	34 (18-63)
Płeć			
Mężczyźni, n (%)	30 (42)	15 (21)	22 (30)
Kobiety, n (%)*	41 (58)	57 (79)	51 (70)
Rasa			
Biała, n (%)	66 (93)	68 (94)	60 (82)
Pacjenci otrzymujący leki przeciwpadaczkowe (>10% pacjentów)			
Karbamazepina, n (%)	50 (70)	55 (77)	61 (83)
Fenytoina, n (%)	32 (45)	24 (34)	21 (29)

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

1 AED, n (%)	21 (30)	29 (40)	36 (49)
2 AED, n (%)	45 (63)	36 (50)	33 (45)
3 AED, n (%)	5 (7)	7 (10)	4 (5%)
Częstotliwość i rodzaj napadów padaczkowych			
Napady częściowe proste lub złożone lub wtórnie uogólnione (mediana/miesiąc), N=216	12,0	12,7	12,7
Napady częściowe proste lub złożone (mediana/miesiąc), N=207	12,0	11,5	12,3
Napady wtórnie uogólnione (mediana/miesiąc), N=69	1,7	4,7	0,7
Czas trwania choroby			
Średnia (lata)	22,4	21,8	21,5
Początek choroby			
Średni wiek (lata)	10,4	10,3	12,3

* Obliczono na podstawie dostępnych danych (dotyczy również wartości liczbowych w zakresie płci, rasy, pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe).

Tabela 147. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [113]-[114].

[113]-[114] Faught 1995, 1996 Ocena w skali Jadad: 4			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, podtyp IIA <u>Liczba ośrodków:</u> 17 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) <u>Wiek:</u> 19-68 lat ≥12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni (w czasie fazy wstępnej) <u>Zrandomizowano</u> N=181 pacjentów <u>Populacja ITT:</u> topiramat: 200 mg/dobę, n=45, topiramat: 400 mg/dobę, n=45, topiramat: 600 mg/dobę, n=46, aktywne placebo n=45	<u>Sposób leczenia:</u> A. 12 tygodni fazy wstępnej B. 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) topiramat: 200 mg/dobę, n=45, topiramat: 400 mg/dobę, n=45, topiramat: 600 mg/dobę, n=46, aktywne placebo n=45 (w 2 podzielonych dawkach) Dawkowanie topiramatu rozpoczęto od 100 mg/dobę w ciągu pierwszego tygodnia i następnie dawkę zwiększano o 100 mg/dobę co tydzień, aż do dawki 200	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli odsetek pacjentów, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych ≥50%, ≥75%. <u>Redukcja częstości napadów uogólnionych.</u> <u>Poprawa stanu klinicznego.</u> <u>Ocena badanego leku.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

		<p>mg/dobę, 400 mg/dobę lub 600 mg/dobę lub do maksymalnej tolerowanej dawki.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-2 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 18 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 30 tygodni.</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką, napady częściowe wtórnie uogólnione lub nie, EEG wykonane w ciągu ostatnich 5 lat, dokumentujące jednostronne lub ogniskowe wzorce napadów padaczkowych, ≥12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni fazy wstępnej, dobry stan zdrowia, CT lub MRI wykonane w ciągu ostatnich 2 lat, wykluczające postępującą chorobę neurologiczną, wiek 18-65 lat, kobiety po menopauzie lub stosujące środki uniemożliwiające zajście w ciążę, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> postępująca choroba neurologiczna, stany epileptyczne w trakcie leczenia, ostra lub przewlekła współistniejąca choroba, poważne schorzenia psychiatryczne, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków/leków, kamica nerkowa, nieprzestrzeganie zaleceń lekarza, niedawne leczenie za pomocą eksperymentalnego leku lub metody, klinicznie znaczące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. 	
Komentarz			
<p>Nie opisano sposobu randomizacji.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane (preparaty podawane w formie doustnej – identycznych tabletek).</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: 21 pacjentów wycofało się z badania, 15 chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych</p>			

Tabela 148. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [113]-[114].

Parametr	Topiramát			Aktywnego placebo N=45
	200 mg/dobę N=45	400 mg/dobę N=45	600 mg/dobę N=46	
Wiek				
Lata, średnia (zakres)	38,6 (19-67)	38,9 (19-61)	33,8 (20-58)	36,2 (19-68)
Płeć				
Mężczyźni, n (%)	29 (64)	39 (87)	39 (85)	36 (80)

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Kobiety, n (%)*	16 (36)	6 (13)	7 (15)	9 (20)
Rasa				
Biała, n (%)	37 (82)	41 (91)	40 (89)	41 (91)
Pacjenci otrzymujący leki przeciwpadaczkowe (>10% pacjentów)				
Karbamazepina, n (%)	33 (73)	30 (67)	36 (78)	36 (80)
Fenytoina, n (%)	16 (36)	17 (38)	19 (41)	16 (36)
1 AED, n (%)	15 (33)	16 (36)	16 (35)	16 (36)
2 AED, n (%)	30 (67)	29 (64)	30 (65)	29 (64)
Częstotliwość i rodzaj napadów padaczkowych				
Napady częściowe proste, n (%)	18 (40)	21 (47)	26 (57)	20 (44)
Napady częściowe złożone, n (%)	43 (93)	43 (96)	43 (94)	39 (87)
Napady wtórnie uogólnione, n (%)	27 (60)	26 (58)	32 (70)	34 (76)
Średni odsetek napadów w okresie miesiąca				
Średnia (mediana)	31,3 (11,5)	33,0 (11,0)	23,6 (11,2)	16,0 (10,0)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych (dotyczy również wartości liczbowych w zakresie płci, rasy, pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe).

Tabela 149. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [118]-[119].

[118]-[119] Privitera 1995, 1996			
Ocena w skali Jadad: 4			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, podtyp IIA <u>Liczba ośrodków:</u> 17 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) <u>Wiek:</u> 18-68 lat ≥12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni (w czasie fazy wstępnej) <u>Zrandomizowano</u> N=190 pacjentów <u>Populacja ITT:</u> topiramat: 600 mg/dobę, n=48, topiramat: 800 mg/dobę, n=48, topiramat: 1000 mg/dobę, n=47,	<u>Sposób leczenia:</u> A. 12 tygodni fazy wstępnej B. 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) topiramat: 600 mg/dobę, n=48, topiramat: 800 mg/dobę, n=48, topiramat: 1000 mg/dobę, n=47, aktywne placebo n=47 (w 2 podzielonych dawkach) Dawkowanie topiramatu rozpoczęto od 100 mg/dobę w ciągu pierwszego tygodnia, następnie dawkę zwiększono o 100 mg/dobę	<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych.</u> <u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli odsetek pacjentów, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych ≥50%, ≥75%. <u>Redukcja częstości napadów uogólnionych.</u> <u>Poprawa stanu klinicznego.</u> <u>Ocena badanego leku.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	aktywne placebo n=47	w 2 tygodniu, a w kolejnych tygodniach dawkę zwiększano o 200 mg/dobę do 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę lub maksymalnej tolerowanej dawki. <u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-2 leków przeciwpadaczkowych (AEDs). <u>Okres leczenia:</u> 18 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 30 tygodni.	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-65 lat, dobry stan zdrowia, udokumentowane napady padaczkowe częściowe wtórnie uogólnione lub nie, kobiety po menopauzie lub stosujące środki uniemożliwiające zajście w ciążę, ≥12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni fazy wstępnej i okres wolny od napadów ≤3 tygodni, 1-2 leki przeciwpadaczkowe: fenytoina, karbamazepina, pisemna zgoda udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> brak lekooporności padaczki, postępujące zaburzenia neurologiczne, pacjenci z poważnymi zaburzeniami psychicznymi, stanem epileptycznym, kamicą nerkową, uzależnieniem, ostrym lub przewlekłym współistniejącym schorzeniem, wpływającym na wynik leczenia, pacjenci leczeni innym eksperymentalnym lekiem w okresie 60 dni przed rozpoczęciem badania, klinicznie znaczące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, pacjenci nieprzestrzegający zaleceń dotyczących leczenia. 	
Komentarz			
Nie opisano sposobu randomizacji. Badanie podwójnie zamaskowane (preparaty podawane w formie doustnej – identycznych tabletek oraz w identycznych opakowaniach). Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji). Osoby utracone: 24 pacjentów wycofało się z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.			

Tabela 150. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania topiramatu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [118]-[119].

Parametr	Topiramat			Aktywne placebo N=47
	600 mg/dobę N=48	800 mg/dobę N=48	1000 mg/dobę N=47	
Wiek				
Lata, średnia (zakres)	35,6 (18-57)	34,3 (18-67)	36,3 (18-64)	35,0 (18-68)
Płeć				
Mężczyźni, n (%)	38 (79)	41 (85)	40 (85)	33 (70)

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Kobiety, n (%)*	10 (21)	7 (15)	7 (15)	14 (30)
Rasa				
Biała, n (%)	43 (90)	41 (85)	44 (94)	42 (89)
Pacjenci otrzymujący leki przeciwpadaczkowe (>10% pacjentów)				
Karbamazepina, n (%)	35 (75)	33 (69)	35 (74)	30 (64)
Fenytoina, n (%)	15 (31)	13 (27)	21 (45)	17 (36)
1 AED, n (%)	23 (48)	22 (46)	16 (35)	25 (53)
2 AED, n (%)	25 (52)	22 (54)	31 (65)	22 (47)
Częstotliwość i rodzaj napadów padaczkowych				
Napady częściowe proste, n (%)	22 (46)	22 (46)	27 (57)	19 (40)
Napady częściowe złożone, n (%)	46 (96)	42 (87,5)	45 (96)	44 (94)
Napady wtórnie uogólnione, n (%)	29 (60)	33 (69)	21 (45)	36 (77)
Napady uogólnione toniczno-kloniczne, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
Średni odsetek napadów w okresie miesiąca				
Średnia (mediana)	23,5 (10,0)	39,8 (16,2)	24,7 (11,7)	18,2 (9,3)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 151. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134].

[134] Dean 1999 Ocena w skali <i>Jadad</i> : 3			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniwane parametry kliniczne
RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, podtyp IIA <u>Liczba ośrodków:</u> 14 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie) <u>Wiek:</u> 16-60 lat ≥6 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni (w czasie fazy wstępnej) <u>Zrandomizowano</u> N=174 pacjentów <u>Populacja ITT:</u> wigabatryna 1 g/dobę: n=45 wigabatryna 3 g/dobę: n=43	<u>Sposób leczenia:</u> A. 12 tygodni fazy wstępnej B. 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) wigabatryna 1 g/dobę: n=45 wigabatryna 3 g/dobę: n=43 wigabatryna 6 g/dobę: n=41 aktywne placebo, n=45 (w dwóch podzielonych dawkach) <u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-2 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).	<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli odsetek pacjentów, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych ≥50%. <u>Procent pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	wigabatryna 6 g/dobę: n=41 aktywne placebo, n=45	<u>Okres leczenia:</u> 18 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 30 tygodni.	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-60 lat, niekontrolowane złożone napady częściowe, wtórnie uogólnione lub nieuogólnione, stosowanie 1-2 leków przeciwpadaczkowych, przynajmniej 6 napadów padaczkowych oraz okres wolny od napadów przez <28 dni podczas ostatnich 8 tygodni fazy początkowej, wcześniejsze odpowiednie leczenie fenytoiną lub karbamazepiną, nieprawidłowe wyniki EEG w historii choroby, pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> napady możliwe do leczenia (np. przyczyny metaboliczne lub nowotworowe lub aktywna infekcja), więcej niż jeden stan padaczkowy w trakcie ostatnich 6 miesięcy, postępująca choroba neurologiczna (stwardnienie rozsiane, nowotwory mózgu), chirurgiczne leczenie padaczki lub nowotworów mózgu w trakcie ostatnich 6-12 miesięcy, w historii choroby alkoholizm, uzależnienie od leków, poważna depresja lub inne poważne schorzenia psychiatryczne, klinicznie istotna choroba wątroby, nerek, hematologiczna, endokrynną lub żołądkowo-jelitowa, pacjenci z wskaźnikiem IQ<65 według <i>Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised</i>. 	
Komentarz			
<p>Nie opisano sposobu randomizacji. Nie opisano sposobu zamaskowania. Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone: 25 pacjentów wycofało się z badania, z czego 17 (68%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</p>			

Tabela 152. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [134].

Parametr	Wigabatryna 1000 mg/dobę N=45	Wigabatryna 3000 mg/dobę N=43	Wigabatryna 6000 mg/dobę N=41	Aktywne placebo N=45
Wiek (lata)				
Średnia (przedział)	35 ± 11	34 ± 9	34 ± 9	35 ± 11
Płeć				
Kobiety (n, %)	26 (58%)	19 (44%)	18 (44%)	28 (62%)

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Mężczyźni (n, %)	19 (42%)	24 (56%)	23 (56%)	17 (38%)
Masa ciała (kg)				
Średnia (przedział)	76 ± 19	72 ± 17	75 ± 18	69 ± 15
Rodzaj jednocześnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych (n, %)				
Barbiturany	8 (18%)	3 (7%)	4 (10%)	10 (22%)
Beznodiazepina	2 (4%)	5 (12%)	6 (15%)	3 (7%)
Karbamazepina	28 (62%)	32 (74%)	29 (71 %)	31 (69%)
Hydantoina	19 (42%)	12 (28%)	18 (44%)	15 (33%)
Kwas walproinowy	7 (16%)	9 (21%)	8 (20%)	7 (16%)
Inne leki przeciwpadaczkowe	3 (7%)	2 (5%)	2 (5%)	5 (11%)
Liczba jednocześnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych (n, %)				
1	24 (53%)	23 (53%)	15 (37%)	19 (42%)
2	20 (44%)	20 (47%)	0 (0%)	26 (58%)
3	1 (2%)	0 (0%)	26 (63%)	0 (0%)
Początek napadów padaczkowych (lata)				
Średnia (przedział)	10 ± 8	14 ± 10	15 ± 10	13 ± 10
Czas trwania padaczki (lata)				
Średnia (przedział)	24 ± 9	20 ± 9	21 ± 11	22 ± 11
Częstotliwość napadów padaczkowych				
Mediana (przedział)	8,5 (3-786)	8 (1-228)	9 (245)	9 (3-71)

Tabela 153. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [137] i [139].

[137] French 1996, [139] Dodrill 1993			
Ocena w skali Jadad: 3			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniwane parametry kliniczne
RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie	Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie)	<u>Sposób leczenia:</u> A. 12 tygodni fazy wstępnej B. 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodnie	<u>Częstość napadów padaczkowych</u> częściowych złożonych i napadów częściowych wtórnie uogólnionych pojawiających się w okresie miesiąca

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

<p>równoległym, podtyp IIA</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> wieloośrodkowe</p>	<p><u>Wiek:</u> 18-60 lat</p> <p>≥6 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni (w czasie fazy wstępnej)</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=182 pacjentów</p> <p><u>Populacja ITT:</u> wigabatryna 3 g/dobę: n=92 aktywne placebo, n=90</p>	<p>zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej)</p> <p>wigabatryna 3 g/dobę: n=92 aktywne placebo, n=90 (w dwóch podzielonych dawkach)</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-2 leków przeciwpadaczkowych (AEDs)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni.</p>	<p>między ostatnimi 8 tygodniami fazy leczenia, a ostatnimi 8 tygodniami fazy wstępnej.</p> <p><u>Istotna poprawa</u>, czyli ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych w okresie ostatnich 8 tygodni leczenia w porównaniu do ostatnich 8 tygodni fazy wstępnej.</p> <p><u>Częstość napadów częściowych</u> złożonych, napadów częściowych wtórnie uogólnionych.</p> <p><u>Ogólna ocena stanu klinicznego</u> pacjenta dokonana przez lekarza.</p> <p><u>Ocena efektu terapeutycznego</u> badanego leku.</p> <p><u>Zmiany w funkcjach poznawczych</u> pacjentów i jakości ich życia.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> wiek pomiędzy 18 a 60 lat. napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione bądź nie; choroba oporna na dotychczas stosowane leki przeciwpadaczkowe; wszyscy pacjenci przyjęci do badania musieli doświadczyć przynajmniej 6 udokumentowanych napadów częściowych złożonych w ciągu ostatnich 8 tygodni z 12-tygodniowego okresu monitorowania przed przystąpieniem do badania, pomimo stałego schematu leczenia przynajmniej jednym, ale nie więcej niż dwoma, obecnie przyjmowanymi lekami przeciwpadaczkowymi; wymagane wcześniejsze leczenie fenytoiną lub karbamazepiną; pacjenci nie mogli doświadczyć okresu bez napadów padaczkowych 28-dniowych lub dłuższych, w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; pacjenci musieli być poddani rezonansowi mózgu i musiały zostać wykazane zaburzenia EEG wskazujące na nieprawidłowości w ośrodkowym układzie nerwowym; pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> etiologia choroby wskazująca na możliwość wyleczenia (przyczyny metaboliczne lub nowotworowe); postępujące neurologiczne nieprawidłowości, o ile doświadczyli więcej niż jednego epizodu padaczki w ciągu ostatnich 6 miesięcy; w historii alkoholizm, uzależnienie od leków; pacjenci niezdatni do prowadzenia dziennika choroby z zapisem częstości napadów; dowody na obecność innej choroby systemowej, która narażałaby pacjenta na zbyteczne ryzyko lub była sprzeczna z celem badania; pacjenci poddani zabiegowi chirurgicznemu w ramach terapii padaczki (w ciągu 6 miesięcy) lub nowotworu mózgu (w ciągu 12 miesięcy) lub poddani napromieniowaniu mózgu, pacjenci z depresją w historii choroby lub inną poważną chorobą psychiatryczną; kobiety w wieku rozrodczym, o ile nie stosują skutecznej antykoncepcji w trakcie badania. 	
<p>Komentarz</p>			
<p>Nie opisano sposobu randomizacji. Nie opisano sposobu zamaskowania.</p> <p>Brak tabeli z charakterystyką populacji w podziale na grupy, autorzy badania twierdzą, że grupy były jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych.</p> <p>Osoby utracone: 5 pacjentów wycofało się z badania w czasie trwania fazy podwójnie zamaskowanej (1 pacjent przyjmujący aktywne placebo i 4 pacjentów przyjmujących wigabatrynę).</p>			

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Tabela 154. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [137].

Parametr	Wigabatryna i aktywne placebo N=182
Wiek (lata)	
Średnia (przedział)	34 (18-60)
Płeć	
Kobiety (n, %)	102 (56%)
Mężczyźni (n, %)	80 (44%)
Liczba otrzymywanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych (n, %)	
2	113 (62%)
inna	69 (38%)

Tabela 155. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania wigabatryny w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [139].

Parametr	Wigabatryna N=83	Aktywne placebo N=85
Wiek (lata)		
Średnia (SD)	34,53 ± 9,12	34,25 ± 8,24
Płeć (n, %)		
Kobiety	49 (59%)	45 (52,9%)
Mężczyźni	34 (41%)	40 (47,1%)
Ocena w teście inteligencji WAIS-R		
IQ w skali werbalnej (średnia, SD)	87,66 ± 13,51	88,53 ± 12,72
IQ w skali niewerbalnej (średnia, SD)	91,27 ± 13,47	91,04 ± 13,53
IQ w pełnej skali (średnia, SD)	88,17 ± 13,01	88,69 ± 12,94

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 156. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [162].

[162] Chung 2010 Ocena w skali <i>Jadad</i> : 5			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniwane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 72 ośrodki badawcze w Stanach Zjednoczonych.</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnice uogólnione lub nie)</p> <p><u>Wiek:</u> 16-70 lat</p> <p>≥4 napady padaczkowe częściowe w czasie 28 dni, okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni w okresie 8 tygodni przed fazą wstępną i 8 tygodni fazy wstępnej.</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=405 pacjentów.</p> <p><u>Populacja ITT FDA (bezpieczeństwo):</u> Lakozamid: 400 mg/dobę n=204, ^Lakozamid: 600 mg/ dobę n=97, aktywne placebo n=104.</p> <p><u>Populacja ITT (skuteczność):</u> Lakozamid: 400 mg/dobę n=201, ^Lakozamid: 600 mg/ dobę n=97, aktywne placebo n=104.</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u> A. 8 tygodni fazy wstępnej B. 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej)</p> <p>Lakozamid: 400 mg/dobę, ^Lakozamid: 600 mg/ dobę, aktywne placebo</p> <p>(w 2 podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 100 mg/dobę i zwiększano ją o 100 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 400 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 4 tygodniach, a przyjmujący 600 mg/dobę po 6 tygodniach.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-3 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 18 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tygodni.</p>	<p><u>Częstość napadów padaczkowych</u> częściowych złożonych i wtórnice uogólnionych w okresie 28 dni w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie</u>, czyli odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥50% redukcja średniej częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnice uogólnionych</u> w okresie 28 dni.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których wystąpiła ≥75% redukcja średniej częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których nie występują napady padaczkowe.</p> <p><u>Procent dni wolnych od napadów padaczkowych</u> w okresie fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Zmiana częstości napadów i odsetek pacjentów</u>, u których nastąpił ≥50% spadek średniej częstości napadów padaczkowych częściowych złożonych lub częściowych wtórnice uogólnionych w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku 16-70 lat, diagnoza oparta na: <i>Classification of Epileptic Seizures</i>, badaniu EEG i MRI lub CT, historia częściowych napadów padaczkowych co najmniej 2 lata pomimo leczenia co najmniej 2 lekami przeciwpadaczkowymi, doświadczenie co najmniej 4 napadów częściowych odogniskowych miesięcznie w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej i na 8 tygodni przed fazą wstępną; okres bez napadów nie dłuższy niż 28 dni, stosowanie 1-3 leków w ustalonej dawce na 4 tygodnie przed włączeniem do badania i podczas fazy wstępnej, 		<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie lakozamidu lub uczestnictwo w innych badaniach w ostatnich 2 miesiącach, u kobiet: ciąża, laktacja lub brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, historia nadużywania alkoholu lub leków, istotne choroby, które mogłyby zagrozić zdrowiu lub możliwości uczestnictwa w badaniu, wyniki testów czynnościowych wątroby przekraczające co najmniej dwa razy górną granicę normy, klirens kreatyniny <50 ml/min, rozkurczowe ciśnienie krwi <50 mm Hg lub >105 mm Hg; tętno <50 lub >110 uderzeń/ 	

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie stymulatorów nerwu błędnego było dozwolone, • pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu. 	<p>minutę mierzone po 3 minutach spoczynku, wyniki ECG <50 lub >110 uderzeń/ minutę lub potwierdzone klinicznie nieprawidłowości EKG,</p> <ul style="list-style-type: none"> • historia ciężkiej reakcji anafilaktycznej lub poważnych nieprawidłowości badań krwi, • napady inne niż padaczkowe, w tym napady psychogenne, • grupowanie napadów w czasie 8-tygodniowego okresu przed rozpoczęciem badania lub w okresie fazy wstępnej • historia pierwotnie uogólnionych napadów, • historia stanu padaczkowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, • stosowanie felbamatu lub terapia wigabatryną w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub w chwili włączania do badania, • inne istotne stany chorobowe lub przewlekłe przyjmowanie leków innych niż przeciwpadaczkowe, które mogłyby zakłócić wchłanianie leku, jego dystrybucję, metabolizmu i wydalanie, • regularne stosowanie jednego z następujących leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy: neuroleptyki, inhibitory monoaminooksydazy, barbiturany (z wyjątkiem leczenia przeciwdrgawkowego) lub opioidowe leki przeciwbólowe w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania.
Komentarz	
<p>Badanie randomizowane: pseudorandomizacja przy użyciu generatora liczb pseudolosowych. Badanie podwójnie zamaskowane (pacjenci otrzymywali identycznie wyglądające tabletki). Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji). Osoby utracone z powodu działań niepożądanych, braku skuteczności leczenia lub nieprzestrzegania zasad badania: w grupie przyjmującej aktywne placebo: 14 osoby, w grupie przyjmującej lakozamid w dawce 400 mg/dobę: 43 osoby, w grupie przyjmującej lakozamid w dawce 600 mg/dobę: 32 osoby.</p>	

^W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników badań odnoszących się do dawki lakozamidu 600 mg/dobę, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakozamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg.

Tabela 157. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [162].

Parametr	Lakozamid		Aktywne placebo N = 104
	400 mg/dobę N = 204	600 mg/dobę [^] N = 97	
Wiek			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Lata, średnia±SD (zakres)	39,1±12,37 (17,0–71,0)	36,8±11,76 (16,0–69,0)	38,1±11,96 (16,0–61,0)
Płeć			
Mężczyźni, n (%)	104 (51,0%)	47 (48,5%)	49 (47,1%)
Kobiety, n (%)	100 (49,0%)	50 (51,5%)	55 (52,9%)
Rasa			
Biała, n (%)	166 (81,4%)	80 (82,5%)	84 (80,8%)
Czarna, n (%)	18 (8,8%)	8 (8,2%)	12 (11,5%)
Azjatycka, n (%)	3 (1,5%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Inna, n (%)	17 (8,3%)	8 (8,2%)	7 (6,7%)
Waga, kg			
Średnia±SD	83.9 (21,65%)	80.8 (21,26%)	75,4±18,48
Długość trwania padaczki w latach			
Średnia (lata) ±SD	24.5 (13,16%)	23.4 (13,28%)	25,4±13,34
Częstotliwość napadów padaczkowych w czasie 28 dni			
Mediana	11,5	16,5	15,0
Liczba otrzymywanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych			
1 lek przeciwpadaczkowy, n (%)	36 (17,9%)	18 (18,6%)	18 (17,3%)
2 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	110 (54,7%)	57 (58,8%)	54 (51,9%)
3 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	55 (27,4%)	22 (22,7%)	32 (30,8%)
Korzystanie ze stymulacji nerwu błędnego			
Liczba (%)	51 (25,4%)	29 (29,9%)	39 (37,5%)

^ W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników badań odnoszących się do dawki lakoamidu 600 mg/dobę, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakoamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg.

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Tabela 158. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [163].

[163] Halasz 2009			
Ocena w skali Jadad: 5			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 75 ośrodków badawcze (Australia, Chorwacja, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Litwa, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania).</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe złożone, wtórnie uogólnione lub nie)</p> <p><u>Wiek:</u> 16-70 lat</p> <p>≥4 napady padaczkowe częściowe w czasie 28 dni, okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni w okresie 8 tygodni przed fazą wstępną i 8 tygodni fazy wstępnej.</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=485 pacjentów.</p> <p><u>Populacja ITT FDA (bezpieczeństwo):</u> Lakozamid: 200 mg/ dobę n=163, Lakozamid: 400 mg/ dobę n=159, aktywne placebo n=163.</p> <p><u>Populacja ITT (skuteczność):</u> Lakozamid: 200 mg/ dobę n=160, Lakozamid: 400 mg/ dobę n=158, aktywne placebo n=159.</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u> A. 8 tygodni fazy wstępnej B. 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (4 tygodni zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej)</p> <p>Lakozamid: 200 mg/dobę, lakozamid: 400 mg/ dobę, aktywne placebo</p> <p>(w 2 podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla pacjentów leczonych lakozamidem w dawce 400 mg/dobę wynosiła 100 mg/dobę i zwiększano ją o 100 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 400 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 4 tygodniach. Pacjenci stosujący lakozamid w dawce 200 mg/dobę przez pierwsze dwa tygodnie otrzymywali aktywne placebo, w trzecim tygodniu lakozamid w dawce 100 mg/dobę a od czwartego tygodnia lakozamid w dawce 200 mg/dobę.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-3 leków przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p><u>Częstość napadów padaczkowych</u> częściowych złożonych i wtórnie uogólnionych w okresie 28 dni w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie</u>, czyli odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥50% redukcja średniej częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnie uogólnionych</u> w okresie 28 dni.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których nie występują napady padaczkowe.</p> <p><u>Procent dni wolnych od napadów padaczkowych</u> w okresie fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku 16-70 lat, diagnoza oparta na badaniu EEG i MRI lub CT, bez oznak postępującej strukturalnej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym lub progresywnej encefalopatii. historia częściowych napadów padaczkowych co najmniej 2 lata pomimo leczenia co najmniej 2 lekami przeciwpadaczkowymi, doświadczenie co najmniej 4 napadów częściowych odogniskowych miesięcznie w czasie trwającej 8 tygodni fazy 		<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie lakozamidu lub uczestnictwo w innych badaniach w ostatnich 2 miesiącach, u kobiet: ciąża, laktacja lub brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, historia nadużywania alkoholu lub leków, istotne choroby, które mogłyby zagrozić zdrowiu lub możliwości uczestnictwa w badaniu, wyniki testów czynnościowych wątroby przekraczające co 	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

<p>wstępnej i na 8 tygodni przed fazą wstępną; okres bez napadów nie dłuższy niż 28 dni,</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie 1-3 leków w ustalonej dawce na 4 tygodnie przed włączeniem do badania i podczas fazy wstępnej, • pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu. 	<p>najmniej dwa razy górną granicę normy,</p> <ul style="list-style-type: none"> • klirens kreatyniny <50 ml/min, rozkurczowe ciśnienie krwi <50 mm Hg lub >105 mm Hg; tętno <50 lub >110 uderzeń/ minutę mierzone po 3 minutach spoczynku, wyniki ECG <50 lub >110 uderzeń/ minutę lub potwierdzone klinicznie nieprawidłowości EKG, • historia ciężkiej reakcji anafilaktycznej lub poważnych nieprawidłowości badań krwi, • napady inne niż padaczkowe, w tym napady psychogenne, • grupowanie napadów w czasie 8-tygodniowego okresu przed rozpoczęciem badania lub w okresie fazy wstępnej, • historia pierwotnie uogólnionych napadów, • historia stanu padaczkowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, • stosowanie felbamatu lub terapia wigaBATRYNĄ w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub w chwili włączania do badania, • inne istotne stany chorobowe lub przewlekłe przyjmowanie leków innych niż przeciwpadaczkowe, które mogłyby zakłócić wchłanianie leku, jego dystrybucję, metabolizmu i wydalanie, • regularne stosowanie jednego z następujących leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy: neuroleptyki, inhibitory monoaminooksydazy, barbiturany (z wyjątkiem leczenia przeciwdrgawkowego) lub opioidowe leki przeciwbólowe w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania.
Komentarz	
<p>Badanie randomizowane: pseudorandomizacja przy użyciu generatora liczb pseudolosowych.</p> <p>Badanie podwójnie zamaskowane (pacjenci otrzymywali identycznie wyglądające tabletki).</p> <p>Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Osoby utracone z powodu działań niepożądanych, braku skuteczności leczenia lub nieprzestrzegania zasad badania: w grupie przyjmującej aktywne placebo: 22 osoby, w grupie przyjmującej lakozamid w dawce 200 mg/dobę: 27 osób, w grupie przyjmującej lakozamid w dawce 400 mg/dobę: 37 osób.</p>	

Tabela 159. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lakozamid w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [163].

Parametr	Lakozamid		Aktywne placebo N = 163
	200 mg/dobę N = 163	400 mg/dobę N = 159	
Wiek			
Lata, średnia±SD (zakres)	36,9 ± 11,7 (16–66)	37,9 ± 12,96 (16–70)	38,5±10,93 (17–63)
Płeć			
Mężczyźni, n (%)	90 (55,2%)	69 (43,4%)	91 (55,8%)

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Kobiety, n (%)	73 (44,8%)	90 (56,6%)	72 (44,2%)
Rasa			
Kaukaska, n (%)	162 (99,4%)	157 (98,7%)	162 (99,4%)
Czarna, n (%)	1 (0,6%)	0 (0)	0 (0%)
Azjatycka, n (%)	0 (0)	2 (1,3%)	1 (0,6%)
Waga, kg			
Średnia±SD	74,9 ± 16,93	72,2 ± 16,90	74,7 ± 17,06
BMI			
Średnia±SD	25,2 ± 4,79	25,3 ± 5,09	25,9 ± 5,01
Długość trwania padaczki w latach			
Średnia (lata) ±SD	22,9 ± 12,30	22,8 ± 13,15	21,1 ± 12,23
Typ napadów padaczkowych			
Proste częściowe, n (%)	67 (41,1%)	58 (36,5%)	61 (37,4%)
Złożone częściowa, n (%)	142 (87,1%)	146 (91,8%)	138 (84,7%)
Proste częściowe bez wtórnego uogólnienia, n (%)	125 (76,7%)	127 (79,9%)	130 (79,8%)
Częstotliwość napadów padaczkowych w czasie 28 dni			
Mediana	11,5	10,3	9,9
Liczba otrzymywanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych			
1 lek przeciwpadaczkowy, n (%)	17 (10,6%)	25 (15,8%)	21 (13,2%)
2 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	77 (48,1%)	79 (50,0%)	82 (51,6%)
3 leki przeciwpadaczkowe, n (%)	66 (41,3%)	54 (34,2%)	56 (35,2%)
Korzystanie ze stymulacji nerwu błędnego			
Liczba (%)	12 (7,5%)	11 (7,0%)	14 (8,8%)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 160. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lakozamidu w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [164].

[164] Ben-Menachem 2007			
Ocena w skali <i>Jadad</i> : 3			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Oceniane parametry kliniczne
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA..</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 68 ośrodków badawcze (Niemcy, Węgry, Litwa, Polska, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone).</p>	<p>Padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie)</p> <p><u>Wiek:</u> 18-65 lat</p> <p>≥4 napady padaczkowe częściowe w czasie 28 dni w okresie 8 tygodni fazy wstępnej, okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni.</p> <p><u>Zrandomizowano</u> N=421 pacjentów.</p> <p><u>Populacja ITT FDA (bezpieczeństwo):</u> lakozamid 200 mg/ dobę n=107, lakozamid 400 mg/ dobę n=108, ^lakozamid 600 mg/ dobę n=106, aktywne placebo n=97.</p> <p><u>Populacja ITT (skuteczność):</u> lakozamid 200 mg/ dobę n=107, lakozamid 400 mg/ dobę n=107, ^lakozamid 600 mg/ dobę n=105, aktywne placebo n=96.</p>	<p><u>Sposób leczenia:</u></p> <p>A. 8 tygodni fazy wstępnej B. 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej (6 tygodni zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej) C. 2 tygodnie fazy dodatkowej.</p> <p>lakozamid 200 mg/ dobę, lakozamid 400 mg/ dobę, ^lakozamid 600 mg/ dobę, aktywne placebo</p> <p>(w 2 podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla pacjentów leczonych lakozamidem w dawce 600 mg/dobę wynosiła 100 mg/dobę i zwiększano ją o 100 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 600 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 6 tygodniach. Pacjenci leczenia dawką 200 lub 400 mg / dobę przez pierwsze dwa lub cztery tygodni otrzymywali aktywne placebo a następnie lakozamid w dawce 100 mg/ dobę; dawkę zwiększano ją o 100 mg/tydzień.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Przyjmowanie 1-2 leki przeciwpadaczkowych (AEDs).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 18 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni.</p>	<p><u>Zmiana częstości napadów padaczkowych</u> w okresie 28 dni w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie</u>, czyli odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥50% redukcja średniej częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej w porównaniu do fazy wstępnej.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których doszło do redukcji napadów padaczkowych o co najmniej 75% oraz do wzrostu częstości napadów padaczkowych ≥25%.</p> <p><u>Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnie uogólnionych</u> w okresie 28 dni.</p> <p><u>Odsetek pacjentów</u>, u których nie występują napady padaczkowe.</p> <p><u>Procent dni wolnych od napadów padaczkowych</u> w okresie fazy podtrzymującej.</p> <p><u>Ocena choroby mierzona kwestionariuszami <i>Clinician Global Impression of Change (CGIC)</i> i <i>Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31)</i>.</u></p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku 18-65 lat, diagnoza oparta na: <i>Classification of Epileptic Seizures</i>, badaniach EEG i MRI lub CT, bez oznak postępującej strukturalnej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym lub progresywnej encefalopatii, 		<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie lakozamidu lub uczestnictwo w innych badaniach w ostatnich 2 miesiącach, u kobiet: ciąża, laktacja lub brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, 	

14.7. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

<ul style="list-style-type: none">• historia częściowych napadów padaczkowych co najmniej 2 lata pomimo leczenia co najmniej 2 lekami przeciwpadaczkowymi,• doświadczenie co najmniej 4 napadów częściowych odogniskowych miesięcznie w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej; okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni,• stosowanie 1-2 leki w ustalonej dawce na 4 tygodnie przed włączeniem do badania i podczas fazy wstępnej,• stosowanie stymulatorów nerwu błędnego było dozwolone,• pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu.	<ul style="list-style-type: none">• historia nadużywania alkoholu lub leków w ostatnich 2 latach,• istotne choroby, które mogłyby zagrozić zdrowiu lub możliwości uczestnictwa w badaniu,• wyniki testów czynnościowych wątroby i kreatyniny przekraczające co najmniej dwa razy górną granicę normy,• rozkurczowe ciśnienie krwi <50 mm Hg lub >105 mm Hg; tętno 110 uderzeń/ minutę mierzone po 3 minutach spoczynku,• potwierdzone klinicznie nieprawidłowości EKG, w tym przedłużenie odcinka QT (co najmniej 450 ms u mężczyzn i co najmniej 470 ms u kobiet),• historia ciężkiej reakcji anafilaktycznej lub poważnych nieprawidłowości badań krwi,• napady inne niż padaczkowe, w tym napady psychogenne,• grupowanie napadów w czasie 8-tygodniowego okresu przed rozpoczęciem badania lub w okresie fazy wstępnej,• historia pierwotnie uogólnionych napadów,• historia stanu padaczkowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy,• stosowanie felbamatu w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub w chwili włączania do badania,• trwająca terapia wigabatryną,• inne istotne stany chorobowe lub przewlekłe przyjmowanie leków innych niż przeciwpadaczkowe, które mogłyby zakłócić wchłanianie leku, jego dystrybucję, metabolizmu i wydalanie,• regularne stosowanie jednego z następujących leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy (z wyjątkiem leczenia przeciwdrgawkowego) w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania.
Komentarz	
<p>Badanie randomizowane: brak opisu metody randomizacji. Badanie podwójnie zamaskowane: brak opisu zamaskowania. Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji). Osoby utracone z powodu działań niepożądanych, braku skuteczności leczenia lub nieprzestrzegania zasad badania: w grupie przyjmującej aktywne placebo: 11 osób, w grupie przyjmującej lakozamid w dawce 200 mg/dobę: 22 osoby, w grupie przyjmującej lakozamid w dawce 400 mg/dobę: 28 osób, w grupie przyjmującej lakozamid w dawce 600 mg/dobę: 45 osób.</p>	

^ W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników badań odnoszących się do dawki lakozamidu 600 mg/dobę, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakozamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 161. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lakozamid w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) [164].

Parametr	Lakozamid			Aktywne placebo N = 97
	200 mg/dobę N = 107	400 mg/dobę N = 108	[^] 600 mg/dobę N = 106	
Wiek				
Lata, średnia±SD (zakres)	39,9 ± 11,71 (18 – 65)	41,2 ± 11,61 (18 – 68)	39,4 ± 10,53 (18 – 64)	38,9 ± 11,11 (19 – 66)
Płeć				
Mężczyźni, n (%)	46 (43%)	53 (49%)	45 (42%)	47 (48%)
Kobiety, n (%)	61 (57%)	55 (51%)	61 (58%)	50 (52%)
Rasa				
Biała, n (%)	98 (92%)	100 (93%)	101 (95%)	88 (91%)
Czarna, n (%)	4 (4%)	5 (5%)	2 (2%)	6 (6%)
Azjatycka, n (%)	2 (2%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inna, n (%)	3 (3%)	3 (3%)	3 (3%)	3 (3%)
Waga, kg				
Średnia±SD	74,5 ± 17,16	77,5 ± 18,63	75,7 ± 19,40	79,5 ± 20,90
Długość trwania padaczki w latach				
Średnia±SD (zakres)	25,1 ± 12,89	24,7 ± 13,08	23,6 ± 12,74	24,6 ± 11,77
Typ napadów padaczkowych				
Proste częściowe, n (%)	48 (45%)	41 (38%)	50 (47%)	33 (34%)
Częściowe złożone, n (%)	101 (94%)	94 (87%)	96 (91%)	83 (86%)
Częściowe z wtórnym uogólnieniem (%)	79 (74%)	77 (71%)	70 (66%)	73 (75%)

[^] W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników badań odnoszących się do dawki lakozamidu 600 mg/dobę, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat® [345] maksymalna zalecana dobową dawką lakozamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg.

14.8. Ocena włączonych badań w skali *Jadad*

Tabela 162. Opis arkusza skali *Jadad*.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 163. Ocena w skali Jadad dla badań: [1]-[3], [4]-[5], [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21].

Numer badania [referencja]	[1]-[3], [15], [16], [17]		[4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]		[6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [19], [21]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	nie	0	tak	1	tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	nie	0	nie	0	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zamaskowania?	nie	0	nie	0	nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		5		5	

14.8. Ocena włączonych badań w skali *Jadad*.

Tabela 164. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [22], [24]-[25], [37].

Numer badania [referencja]	[22]		[24]-[25]		[37]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	nie	0	tak	1	nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	nie	0	nie	0	tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	nie	0	nie	0	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zamaskowania?	nie	0	nie	0	nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		4		4	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 165. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [44], [50], [53].

Numer badania [referencja]	[44]		[50]		[53]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	tak	1	tak	1	nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	nie	0	nie	0	tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	tak	1	nie	0	tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	nie	0	nie	0	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zamaskowania?	nie	0	nie	0	nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		3		4	

14.8. Ocena włączonych badań w skali *Jadad*.

Tabela 166. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [55]-[57], [58]-[59], [79].

Numer badania [referencja]	[55]-[57]		[58]-[59]		[79]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	nie	0	nie	0	nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	nie	0	tak	1	tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	nie	0	nie	0	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zamaskowania?	nie	0	nie	0	nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		4		4	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 167. Ocena w skali Jadad dla badań [113]-[114], [118]-[119], [134].

Numer badania [referencja]	[113]-[114]		[118]-[119]		[134]		[137] i [139]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	tak	1	tak	1	tak	1	tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	tak	1	tak	1	tak	1	tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	tak	1	tak	1	tak	1	tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	nie	0	nie	0	nie	0	nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	tak	1	tak	1	nie	0	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	nie	0	nie	0	nie	0	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	nie	0	nie	0	nie	0	nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		4		3		3	

14.8. Ocena włączonych badań w skali *Jadad*.

Tabela 168. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [162], [163], [164].

Numer badania [referencja]	[162]		[163]		[164]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	tak	1	tak	1	tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	tak	1	tak	1	nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	tak	1	tak	1	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	nie	0	nie	0	nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zamaskowania?	nie	0	nie	0	nie	0
SUMA PUNKTACJI	5		5		3	

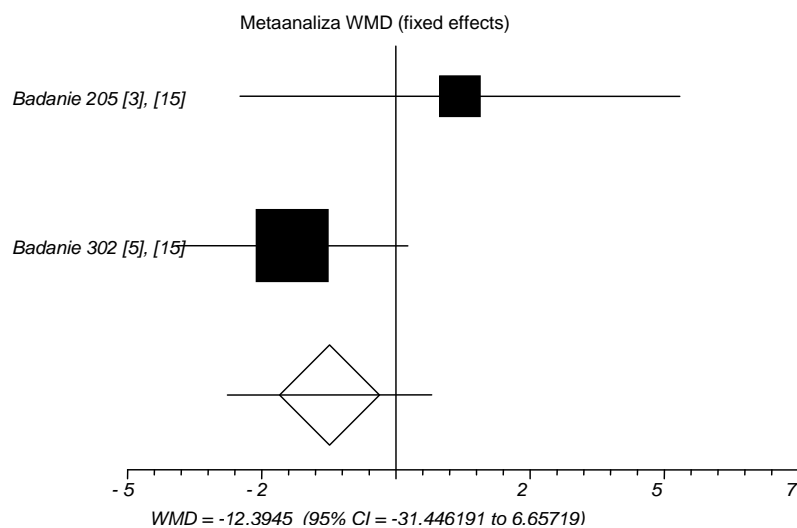
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.9. Wykresy uzupełniające analizę efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)

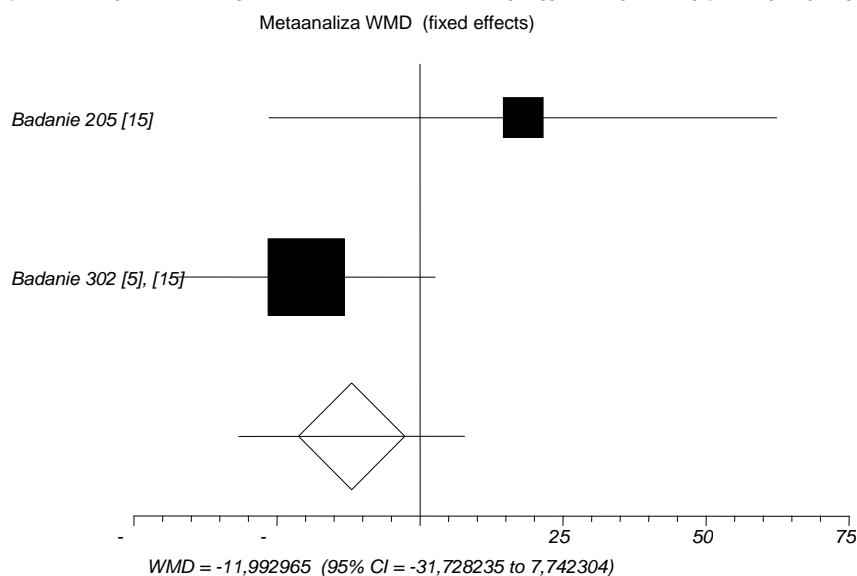
14.9.1. Retygabina vs aktywne placebo

14.9.1.1. Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych

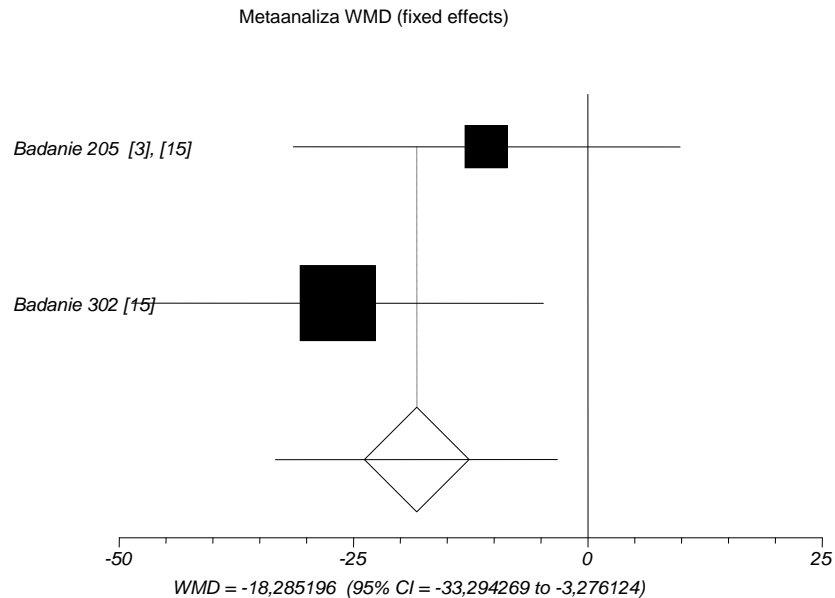
Wykres 1. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej [3], [5], [15].



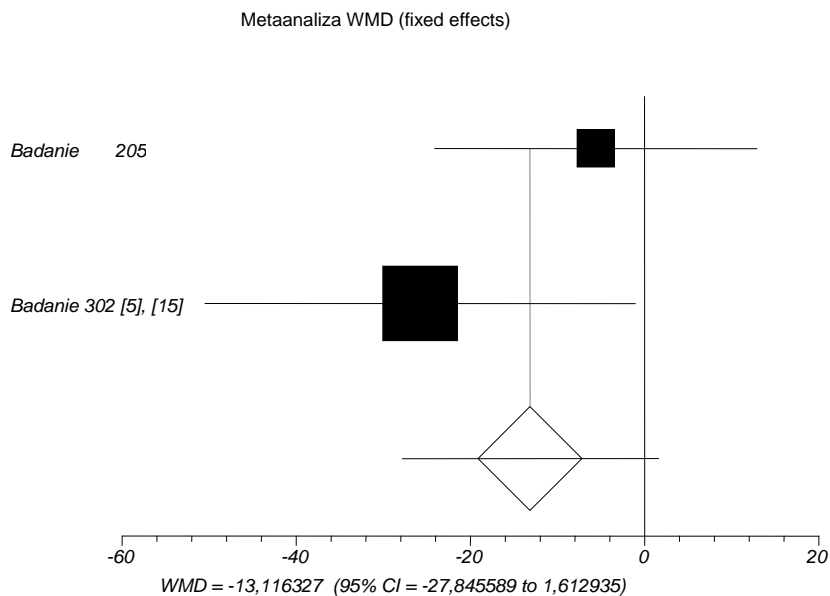
Wykres 2. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [5], [15].



Wykres 3. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej [3], [15].



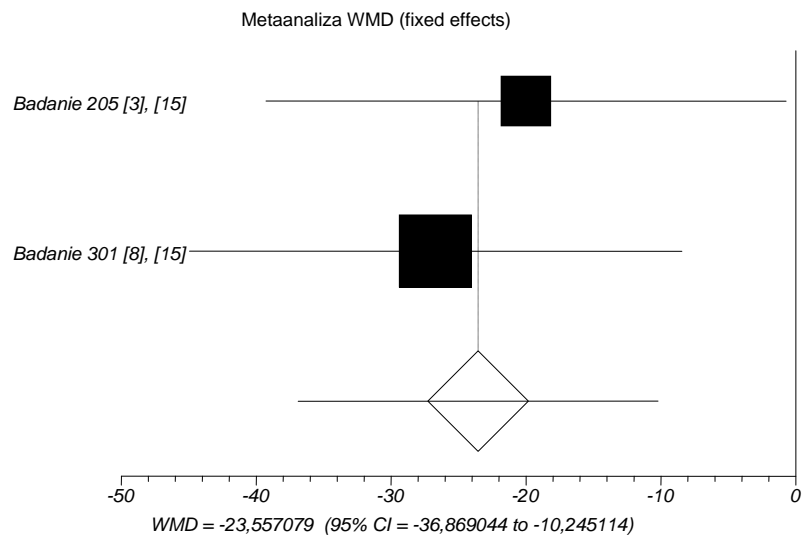
Wykres 4. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [5], [15].



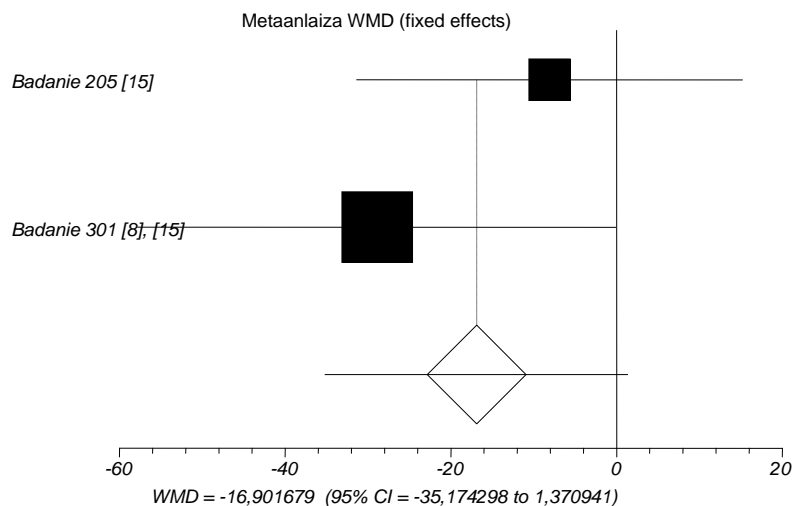
Wykres 5. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podwójnie zamaskowanej [3], [8], [15].

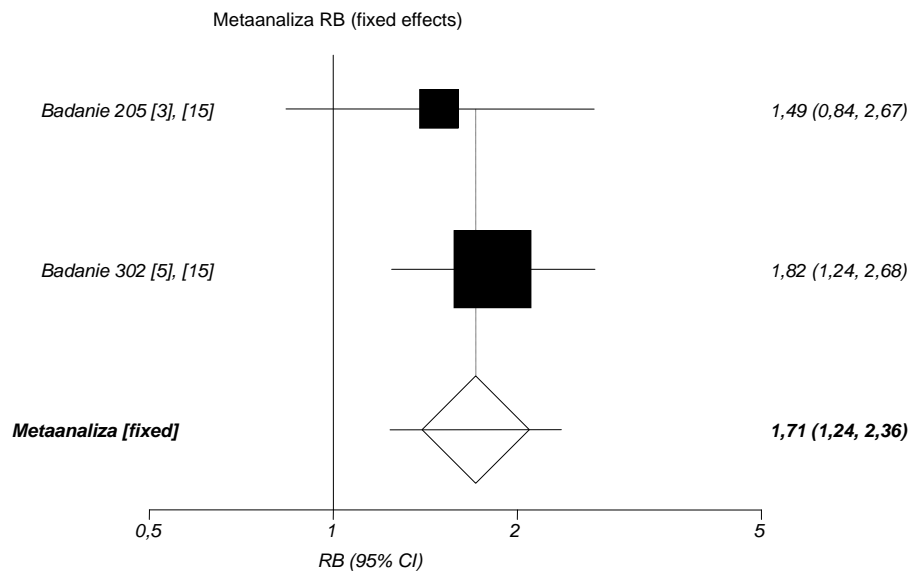


Wykres 6. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [8], [15].

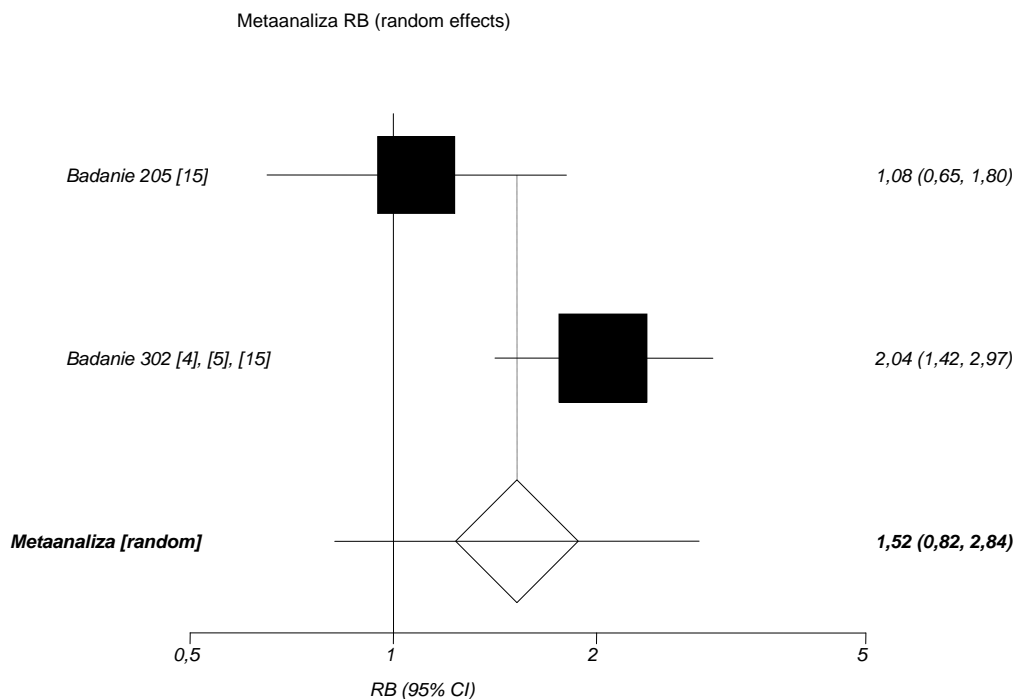


14.9.1.2. Odsetek odpowiedzi

Wykres 7. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [3], [5], [15].



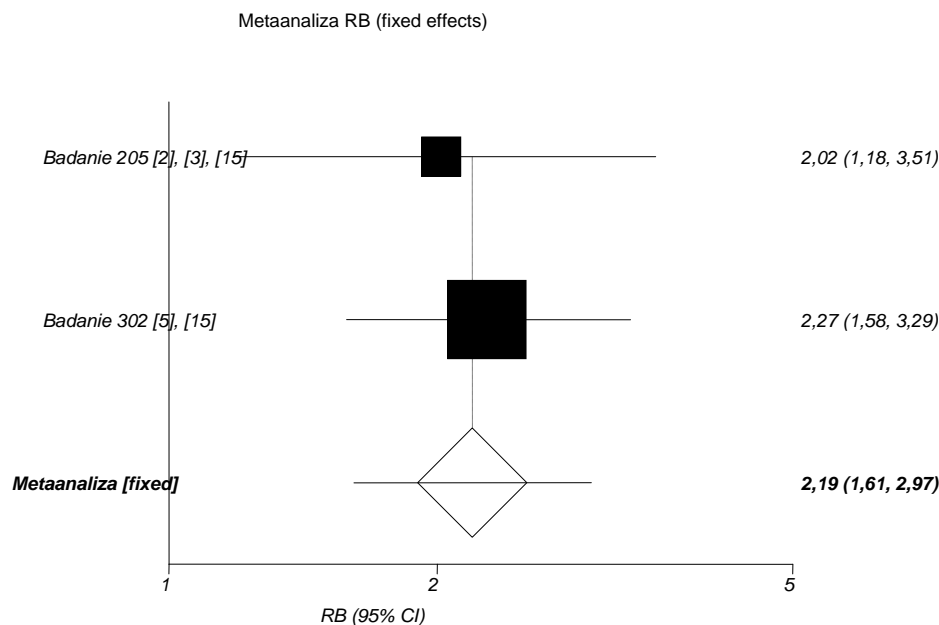
Wykres 8. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [4], [5], [15].



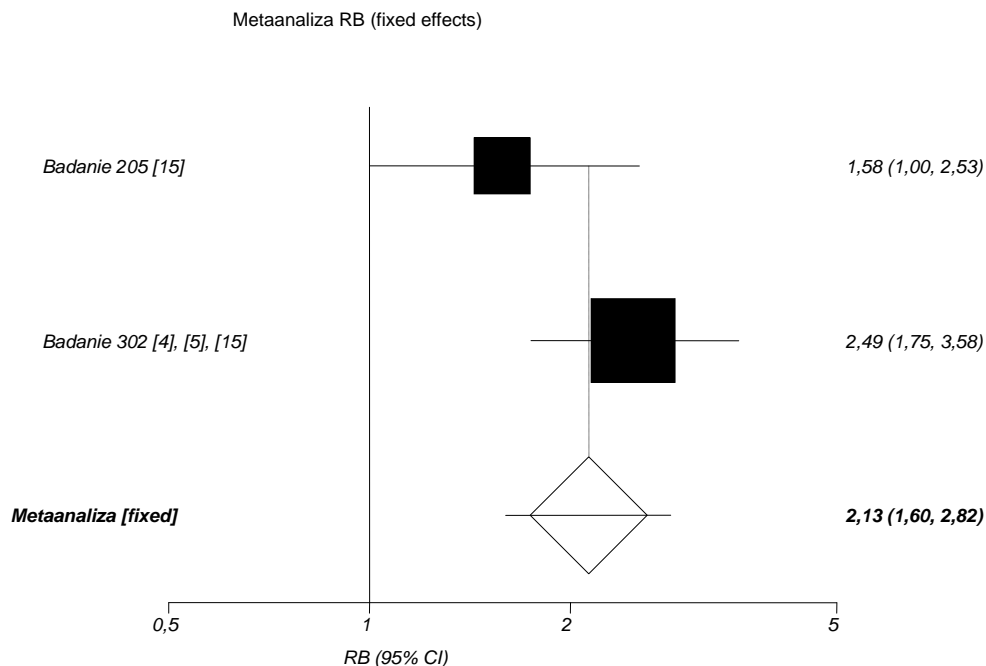
Wykres 9. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [2], [3], [5], [15].

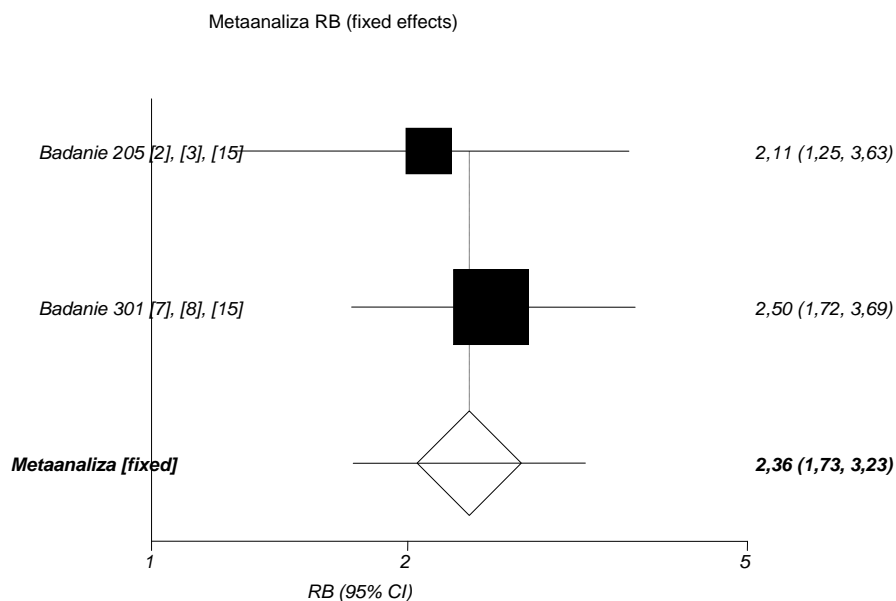


Wykres 10. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [4], [5], [15].

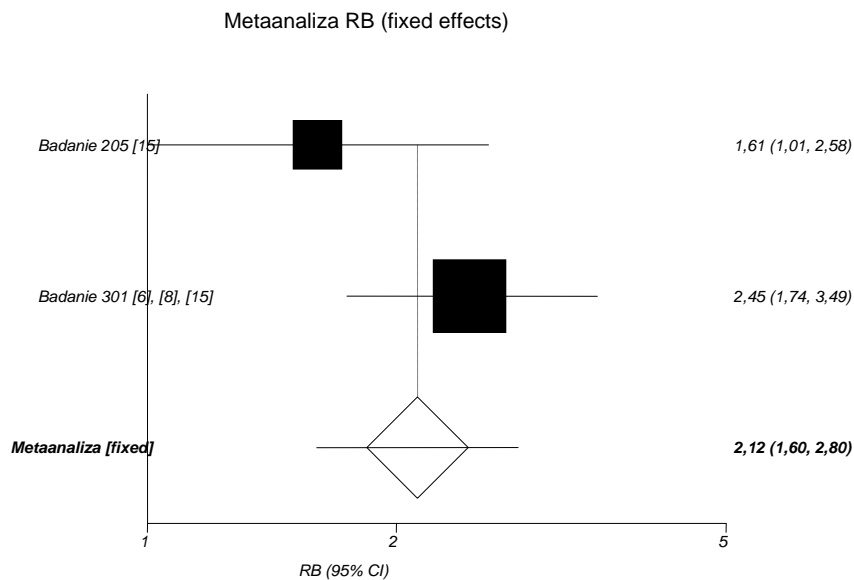


Wykres 11. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych

częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [2], [3], [6], [7], [8], [15].



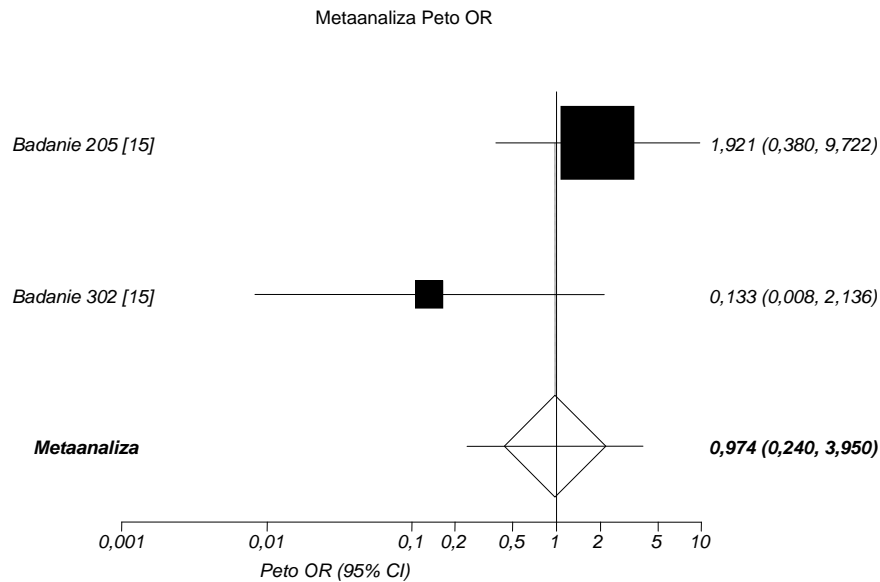
Wykres 12. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej [6], [8], [15].



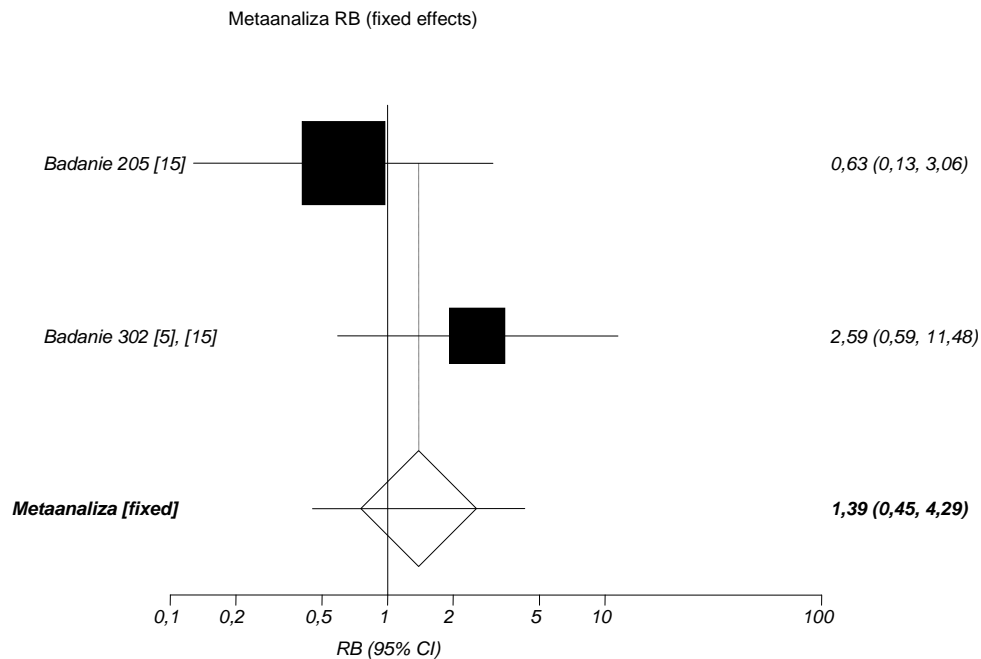
14.9.1.3. Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

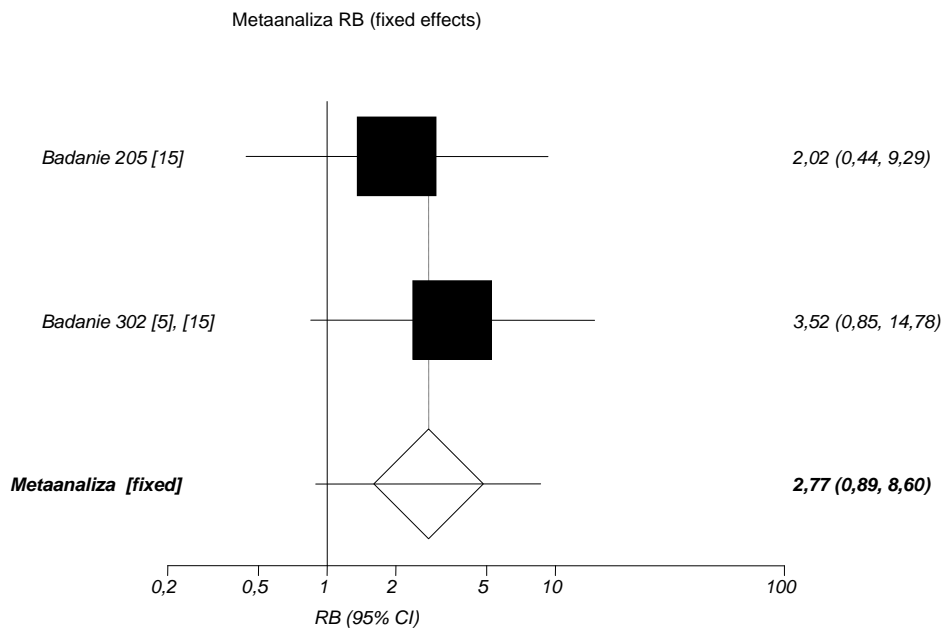
Wykres 13. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podwójnie zamaskowanej [15].



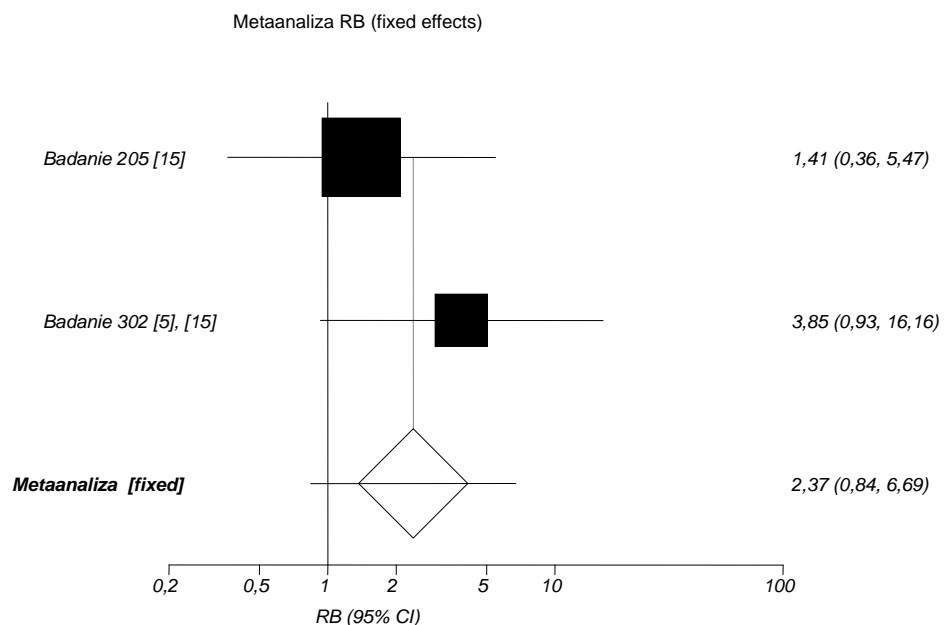
Wykres 14. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podtrzymującej [5], [15].



Wykres 15. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podwójnie zamaskowanej [5], [15].

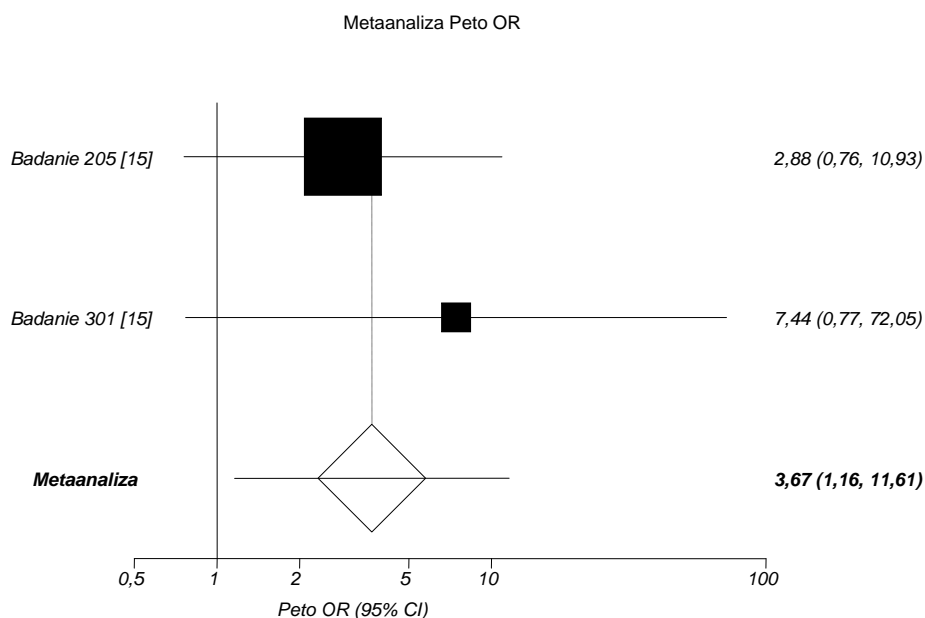


Wykres 16. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podtrzymującej [5], [15].

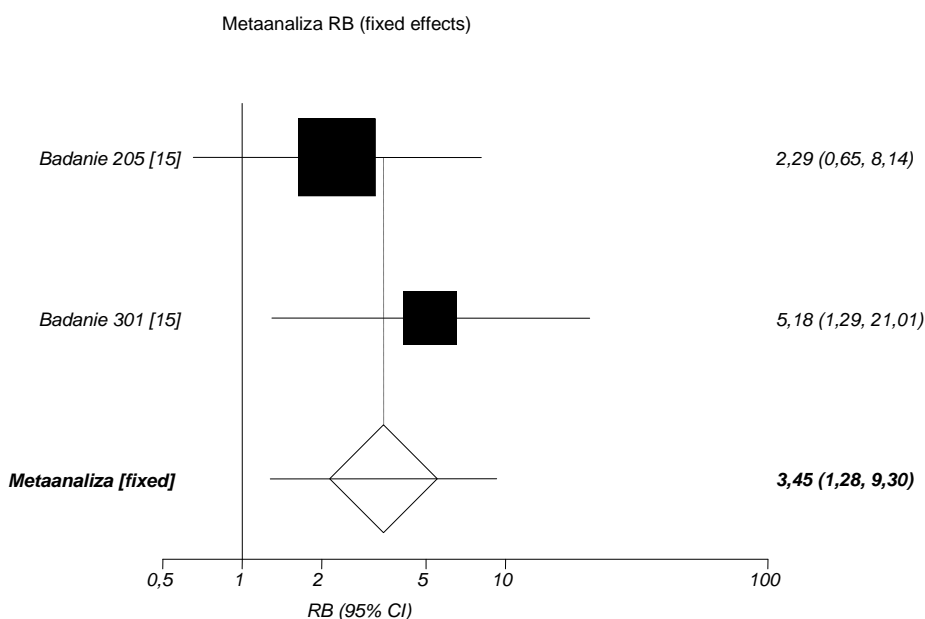


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 17. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podwójnie zamaskowanej [15].

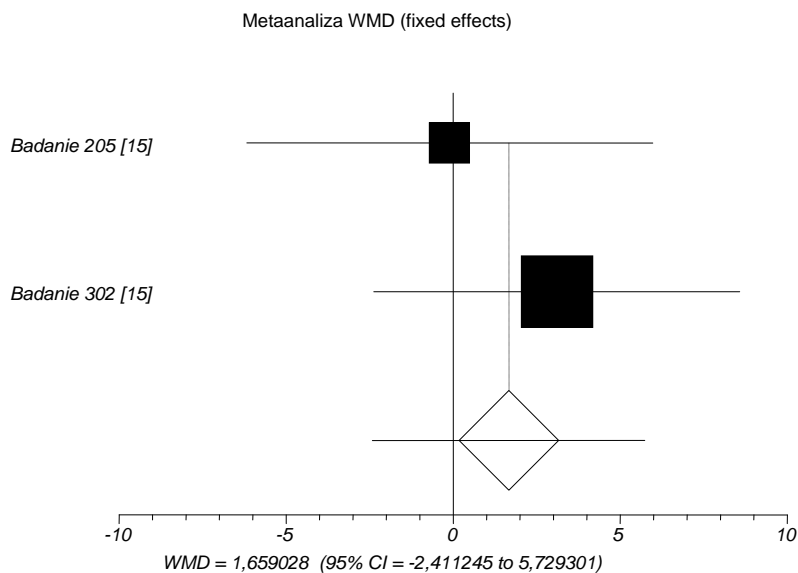


Wykres 18. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w fazie podtrzymującej [15].

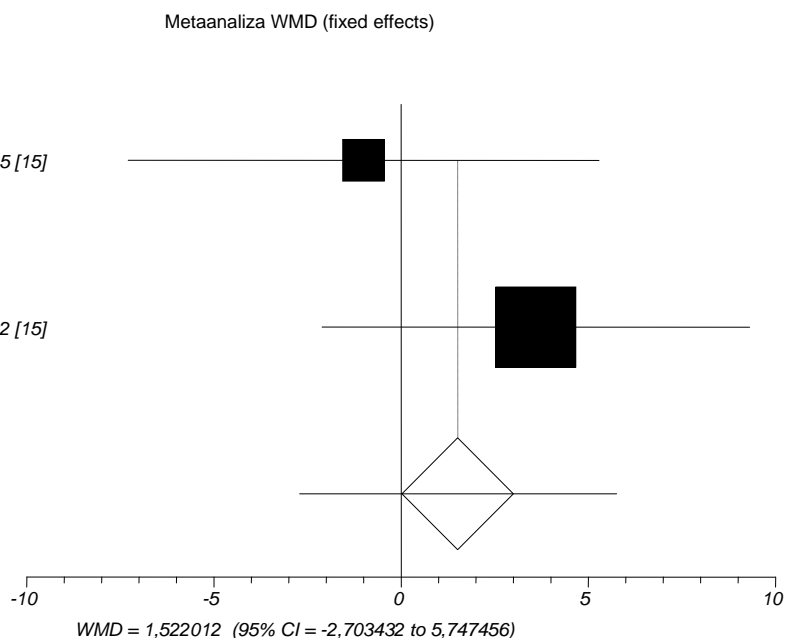


14.9.1.4. Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych

Wykres 19. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].

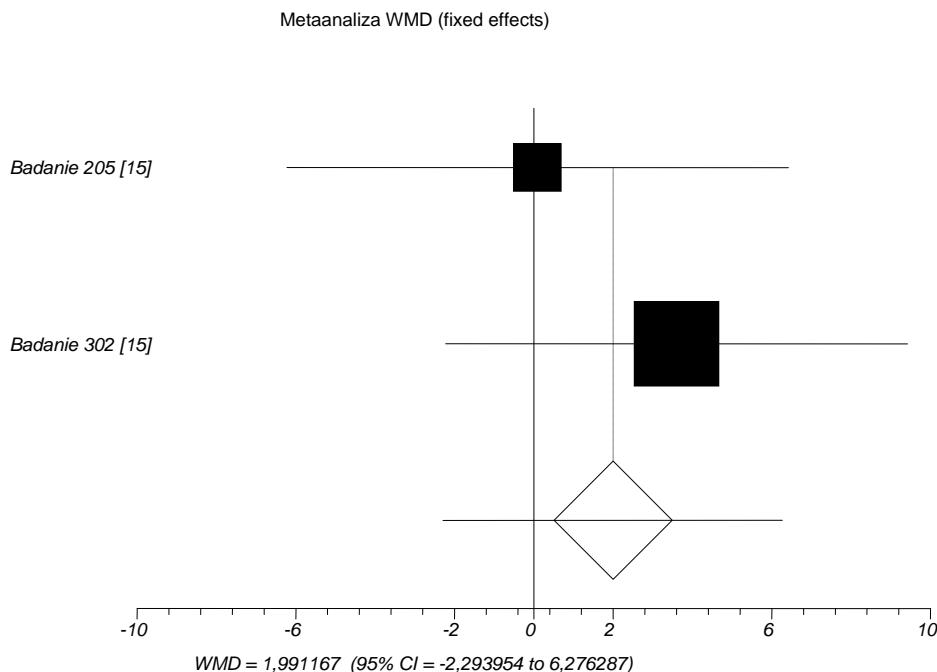


Wykres 20. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].

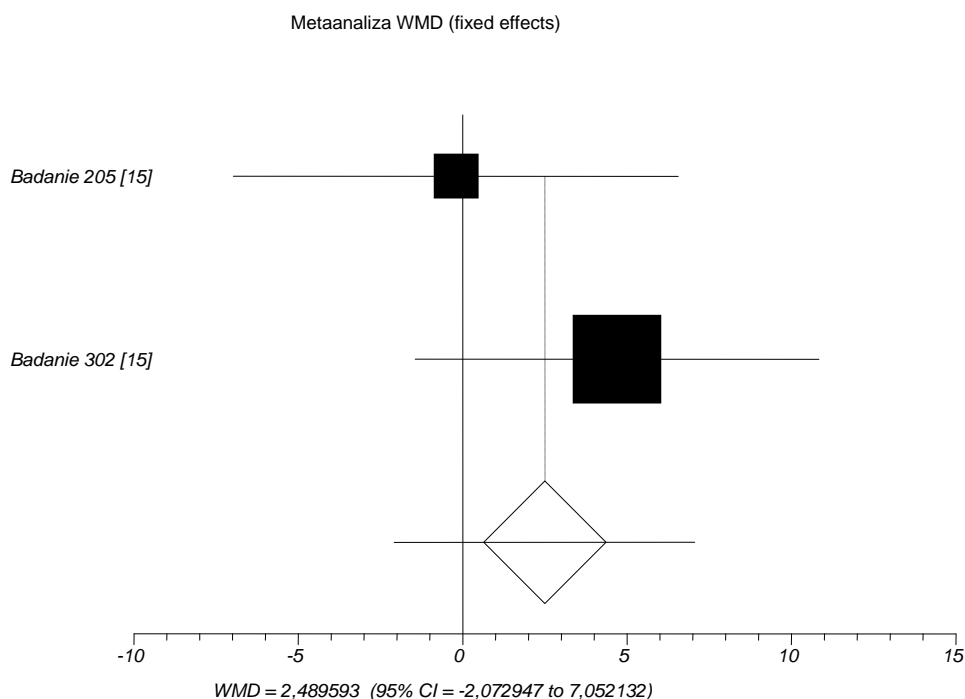


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

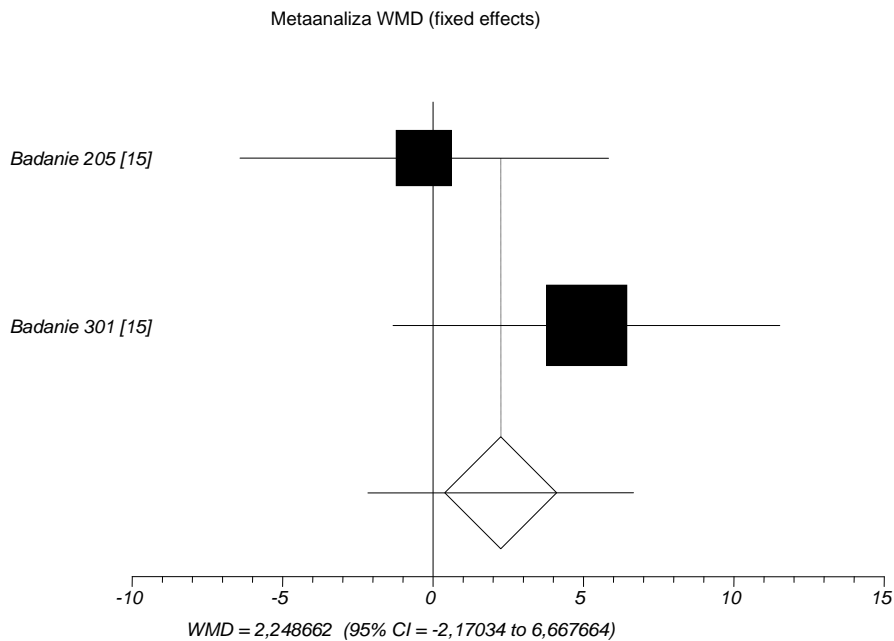
Wykres 21. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].



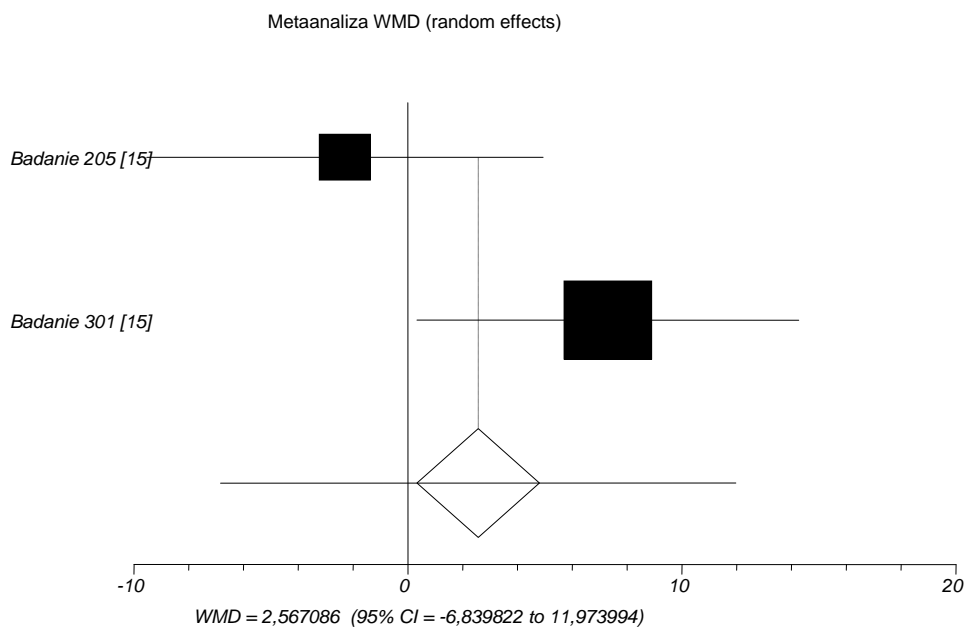
Wykres 22. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].



Wykres 23. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].



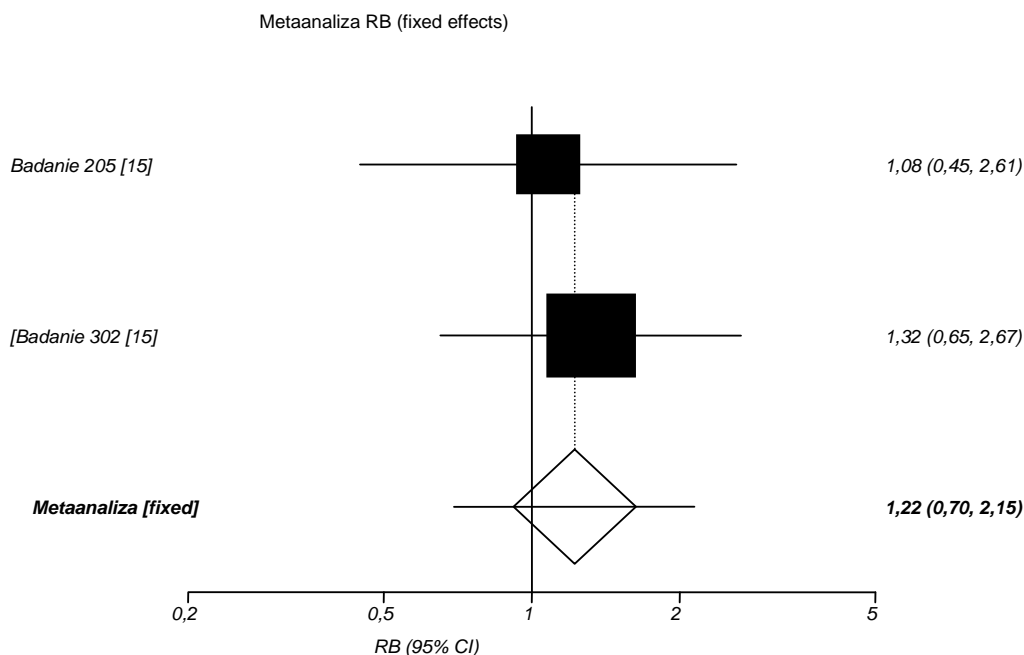
Wykres 24. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].



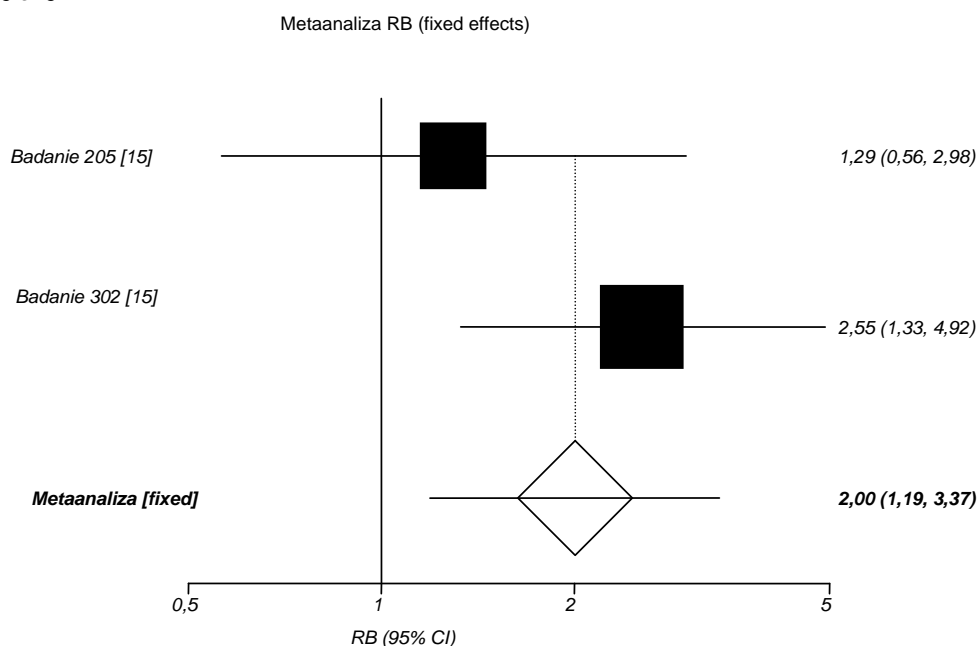
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.9.1.5. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 75% do 100%

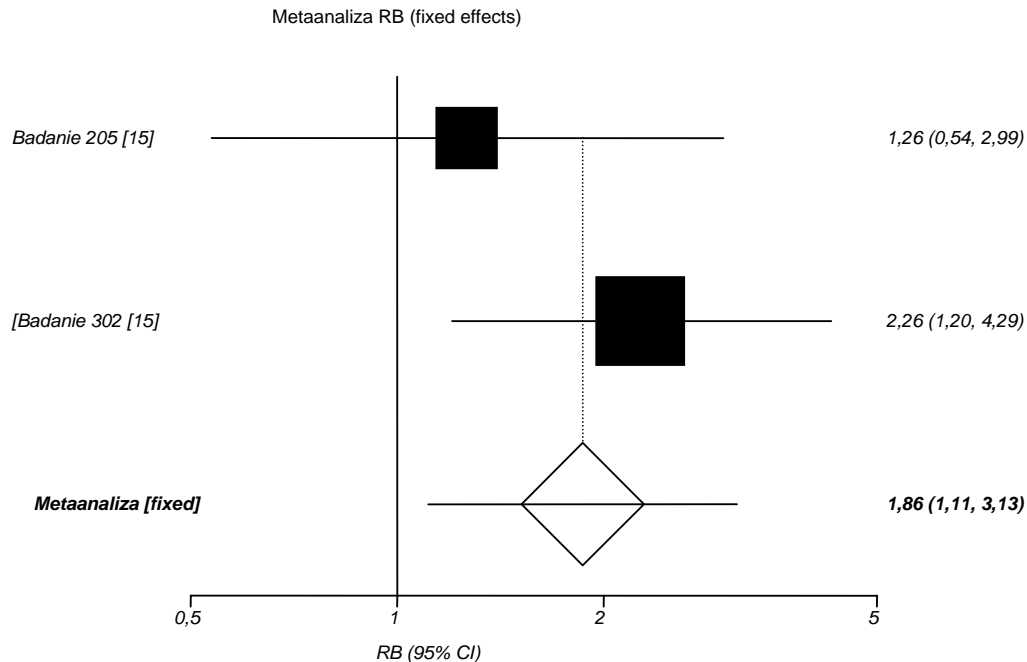
Wykres 25. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 75 do 100% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].



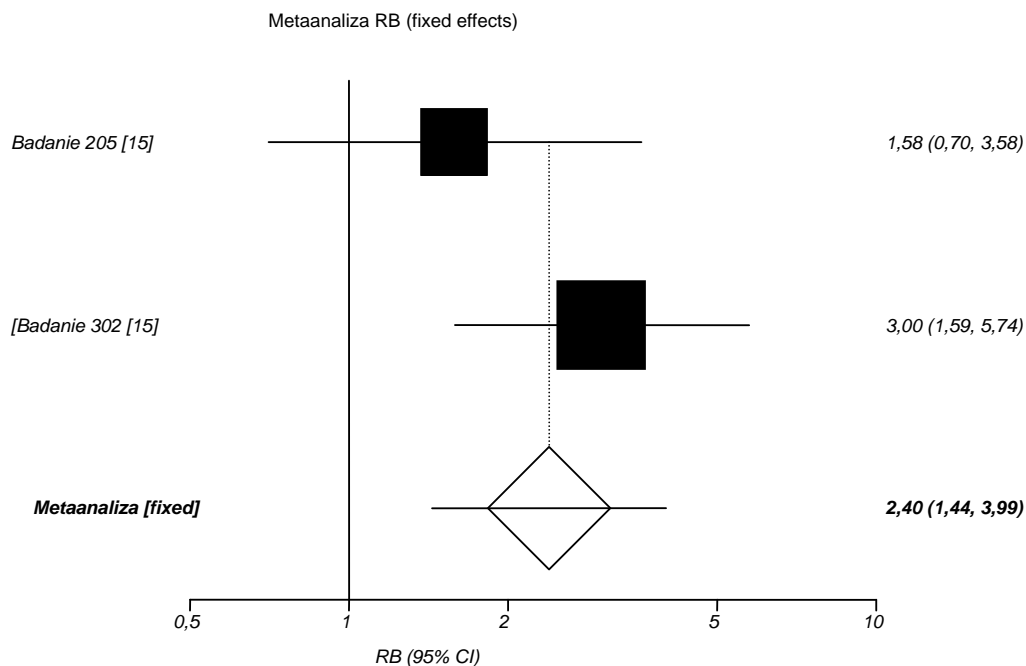
Wykres 26. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 75 do 100% w fazie podtrzymującej [15].



Wykres 27. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].

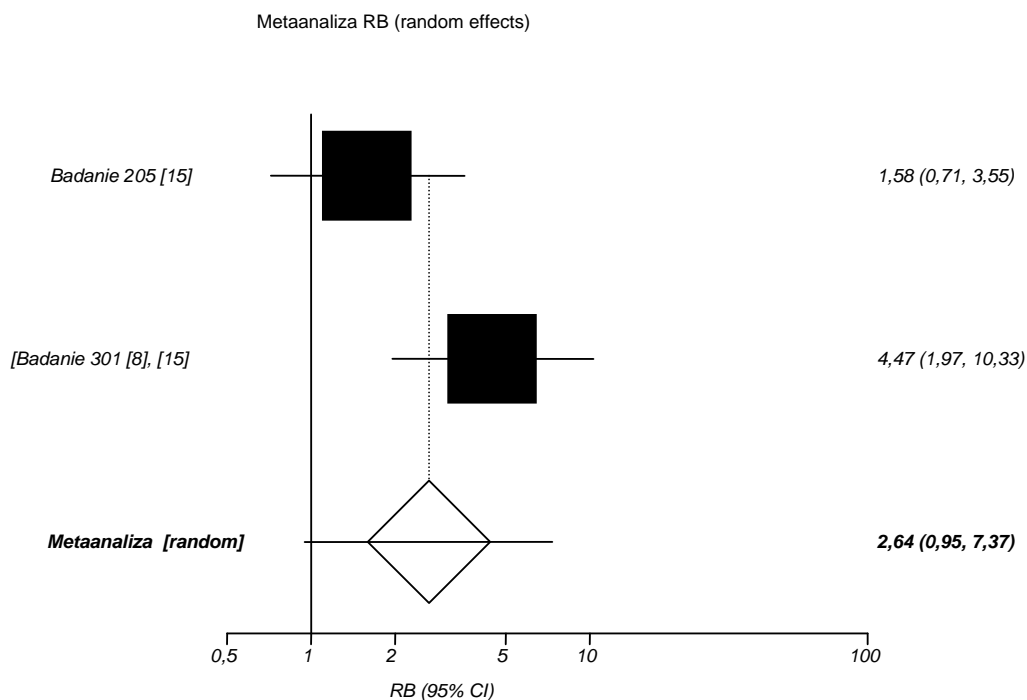


Wykres 28. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podtrzymującej [15].

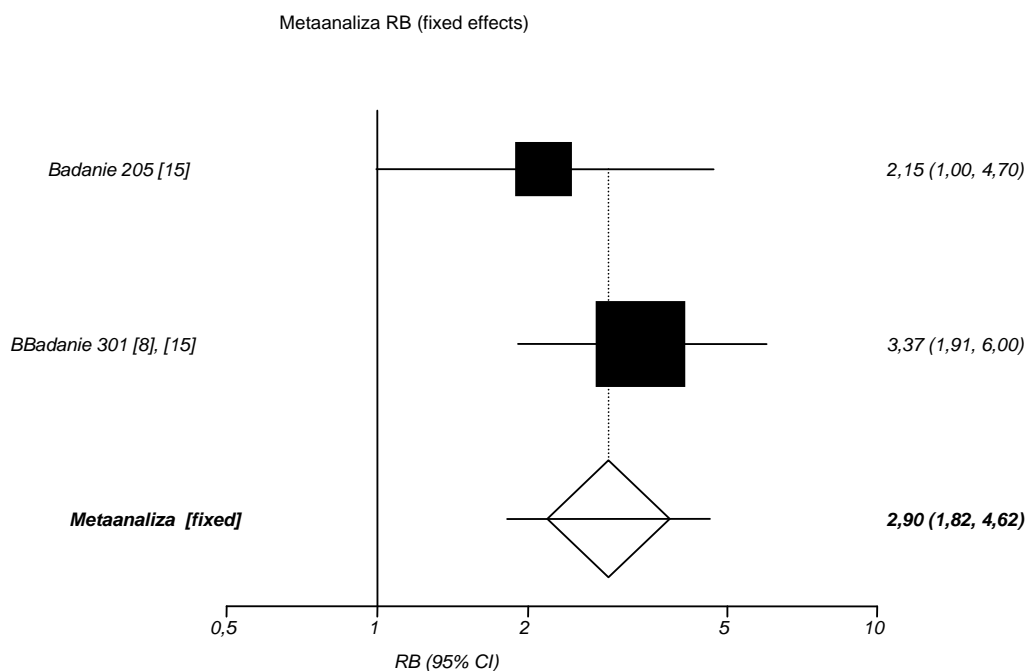


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 29. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podwójnie zamaskowanej [8], [15].

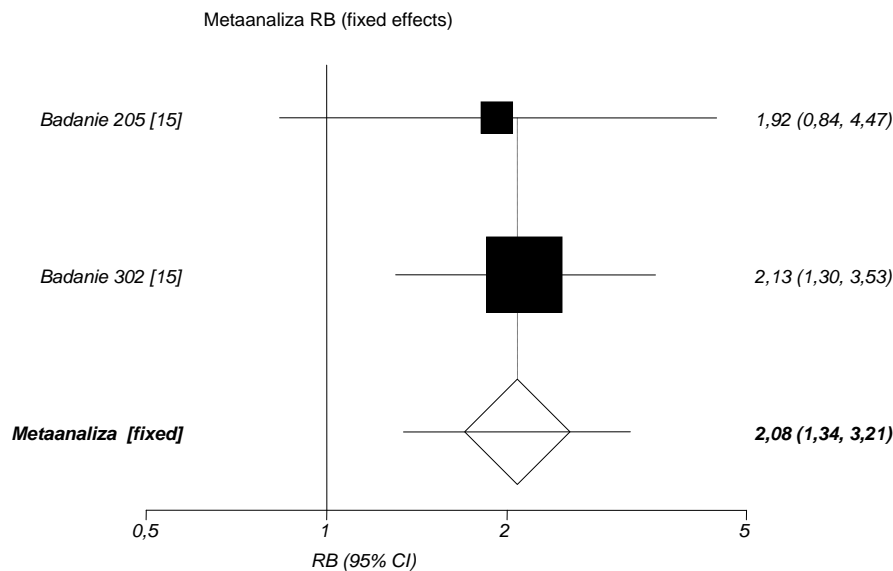


Wykres 30. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% w fazie podtrzymującej [8], [15].

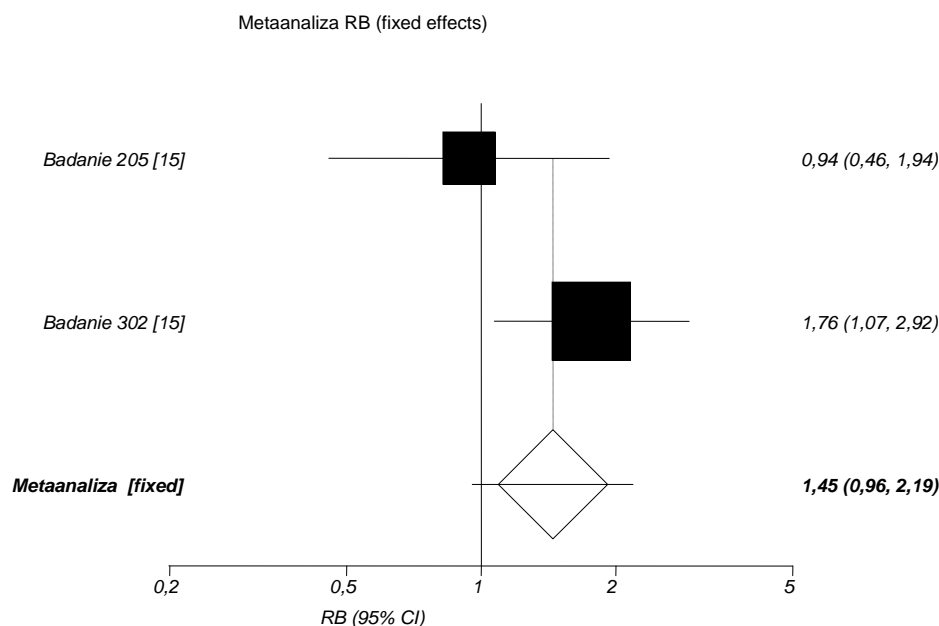


14.9.1.6. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 50% do 75%

Wykres 31. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 50 do 75% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].

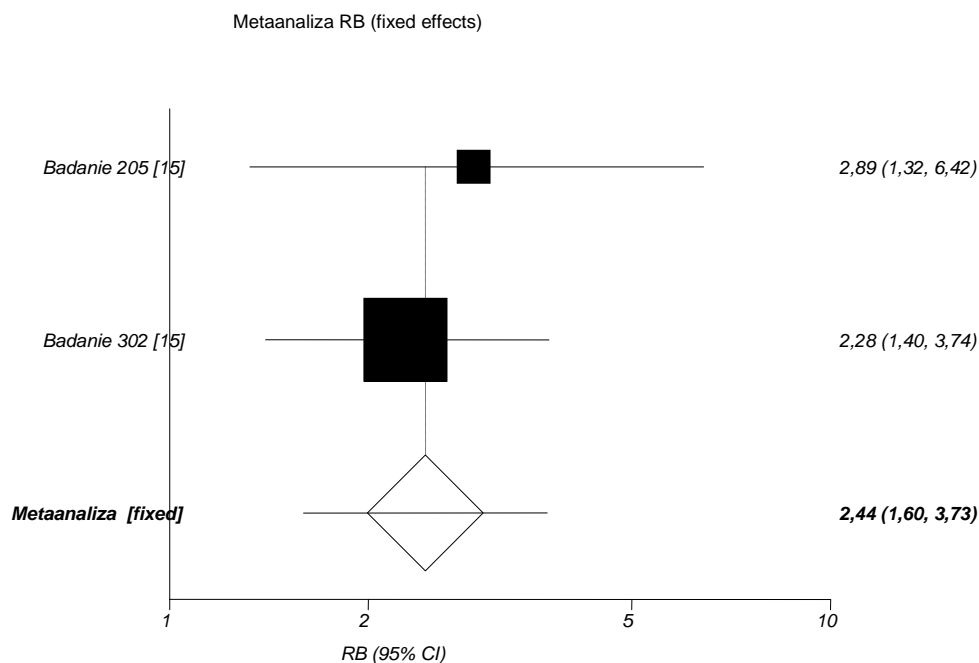


Wykres 32. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 50 do 75% w fazie podtrzymującej [15].

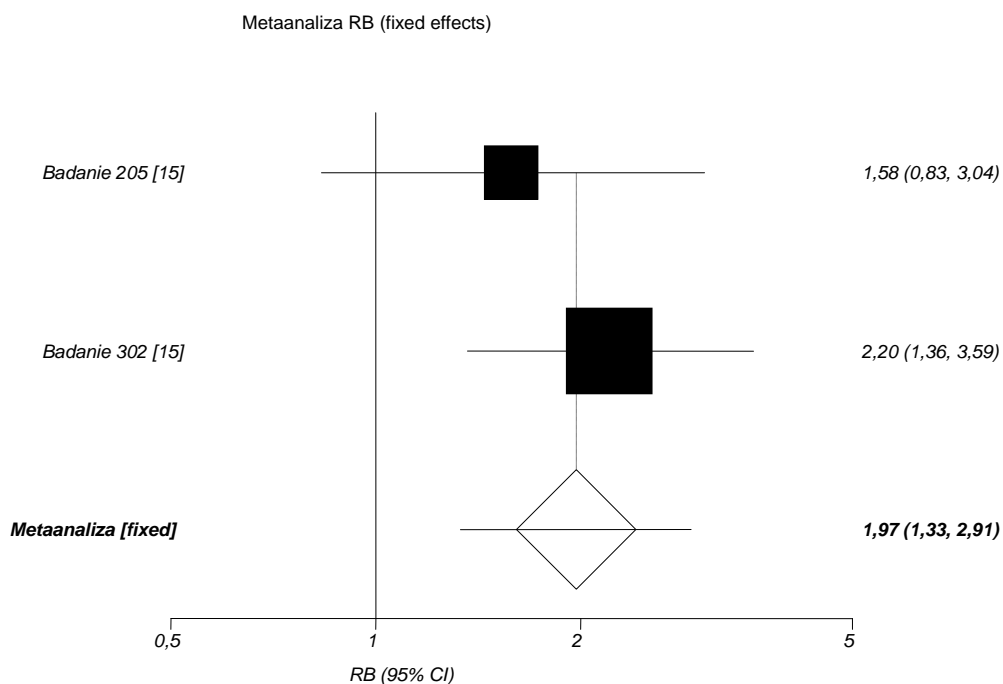


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

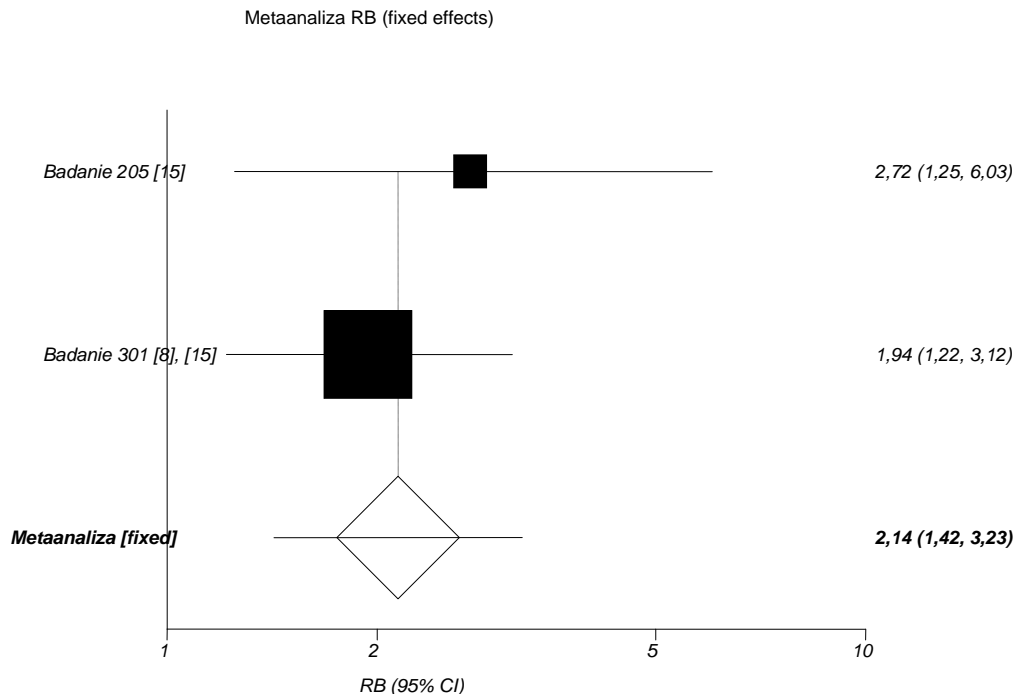
Wykres 33. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].



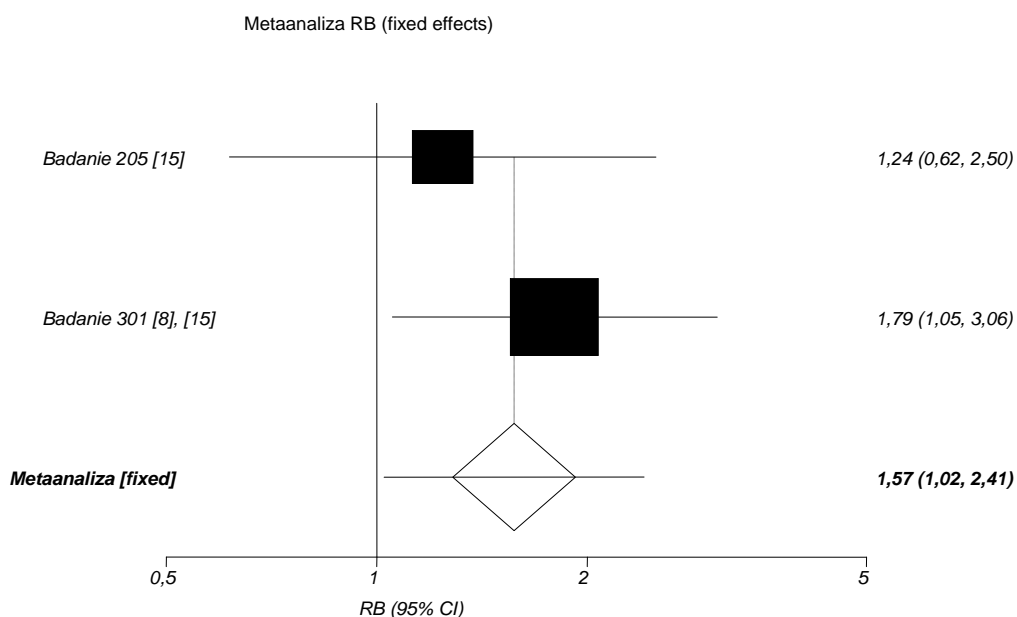
Wykres 34. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75% w fazie podtrzymującej [15].



Wykres 35. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75% w fazie podwójnie zamaskowanej [8], [15].



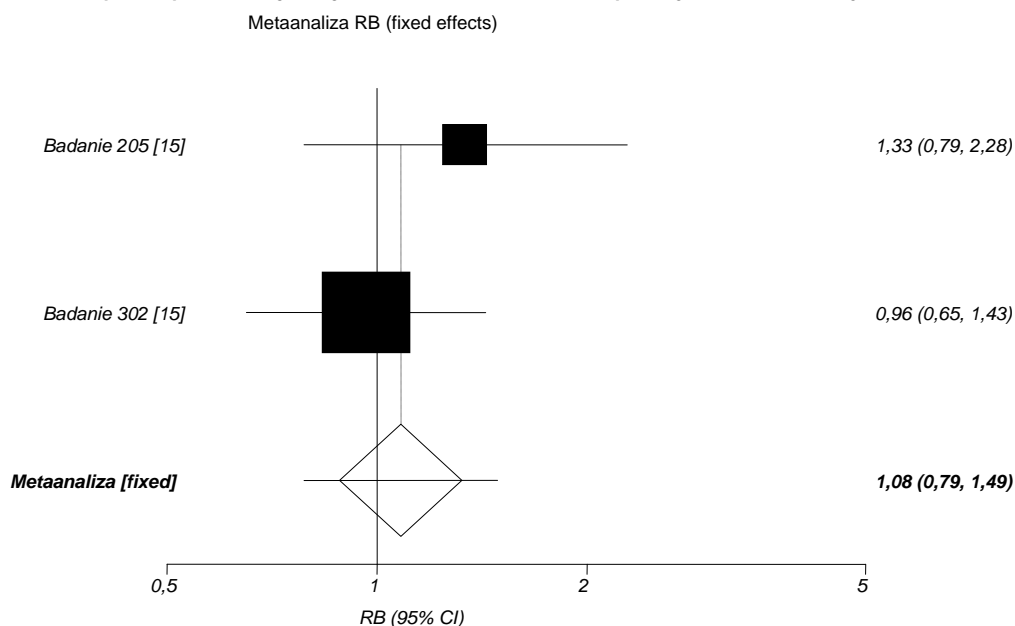
Wykres 36. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75% w fazie podtrzymującej [8], [15].



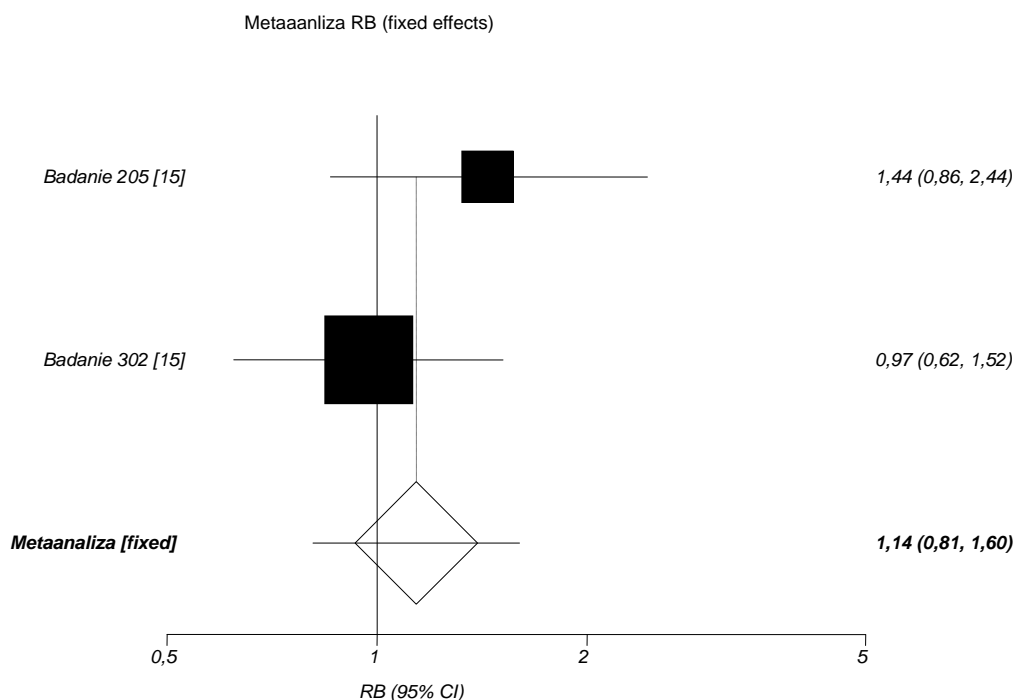
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.9.1.7. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 25% do 50%

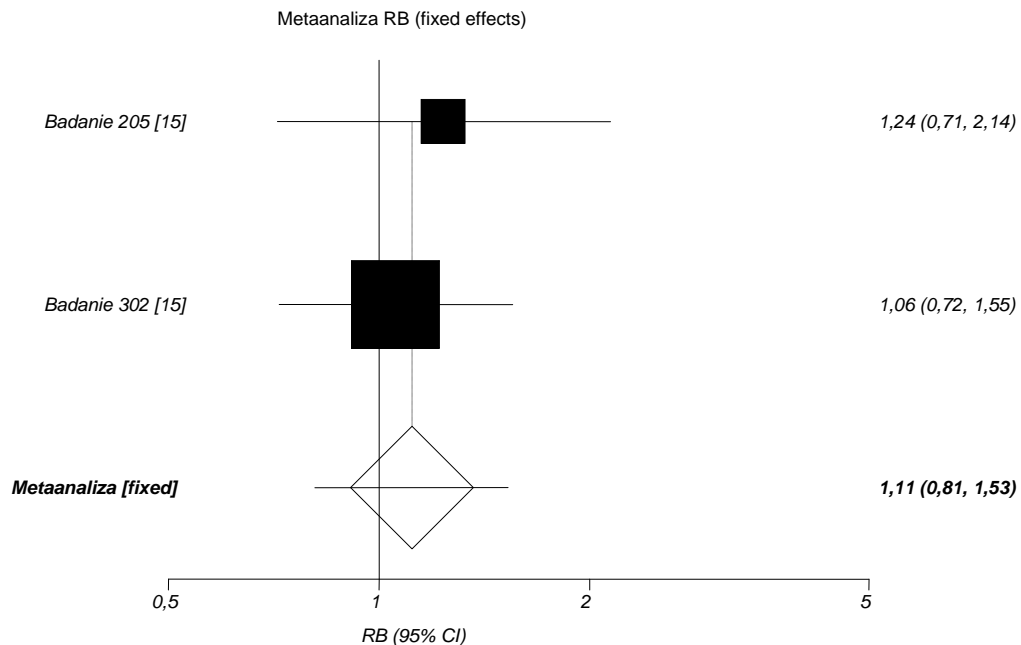
Wykres 37. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 25 do 50% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].



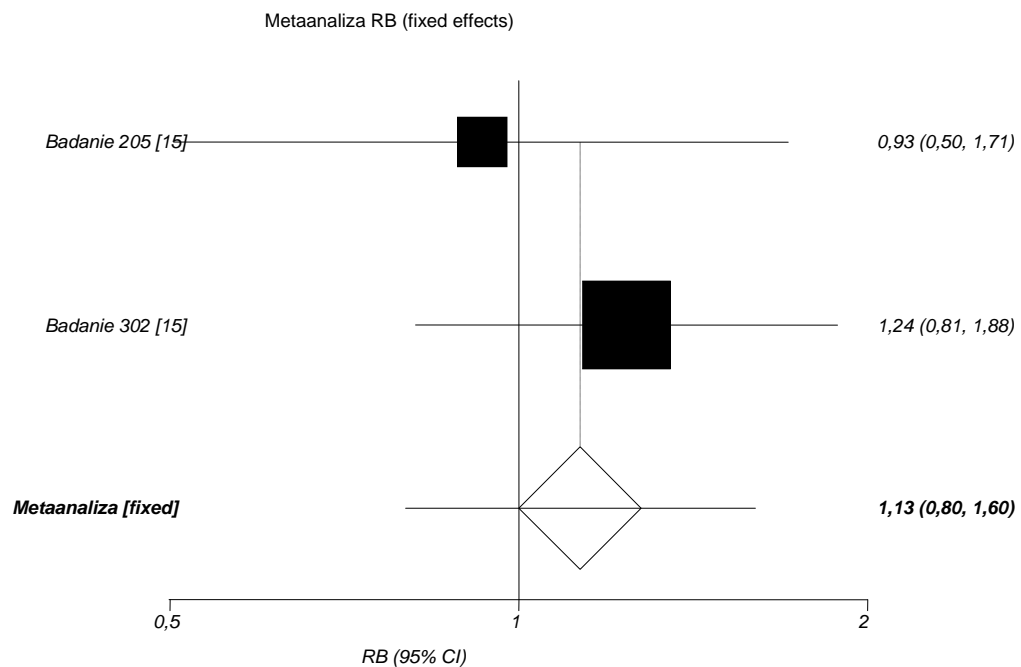
Wykres 38. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 25 do 50% w fazie podtrzymującej [15].



Wykres 39. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].

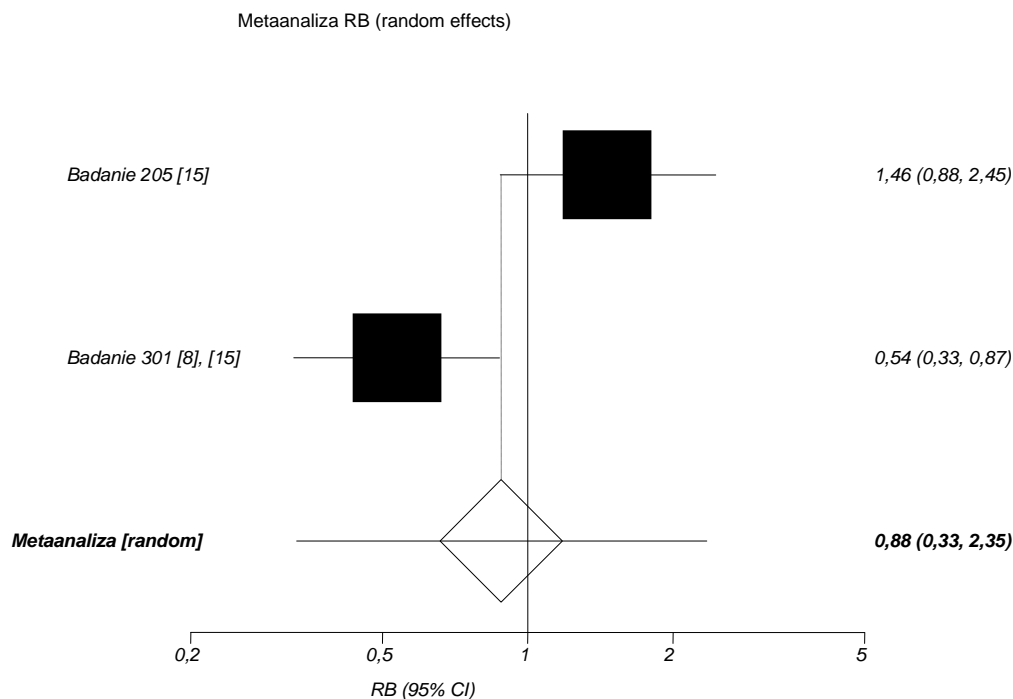


Wykres 40. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50% w fazie podtrzymującej [15].

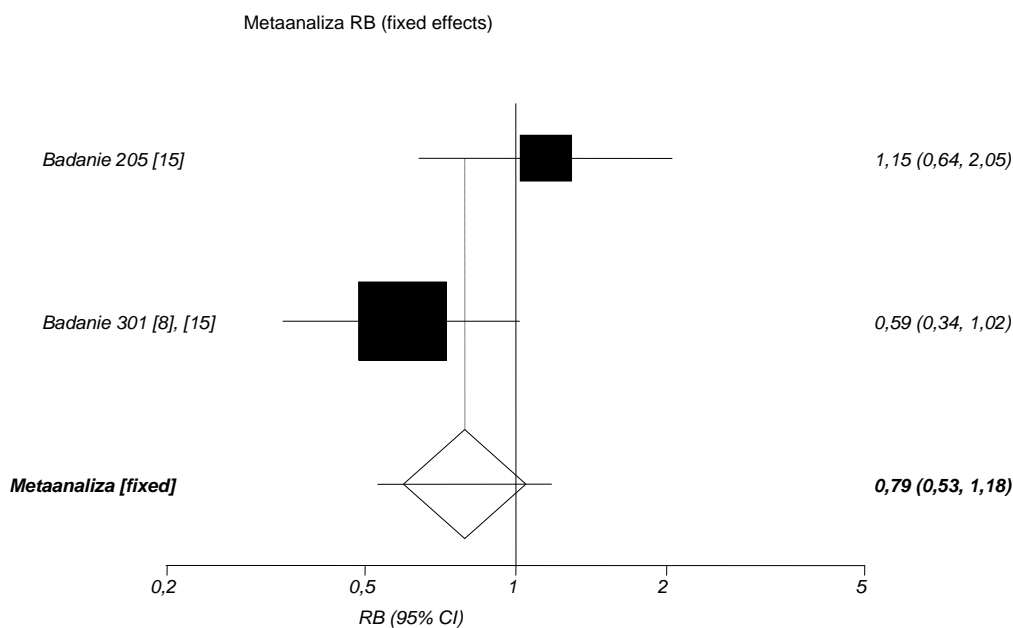


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 41. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50% w fazie podwójnie zamaskowanej [8], [15].

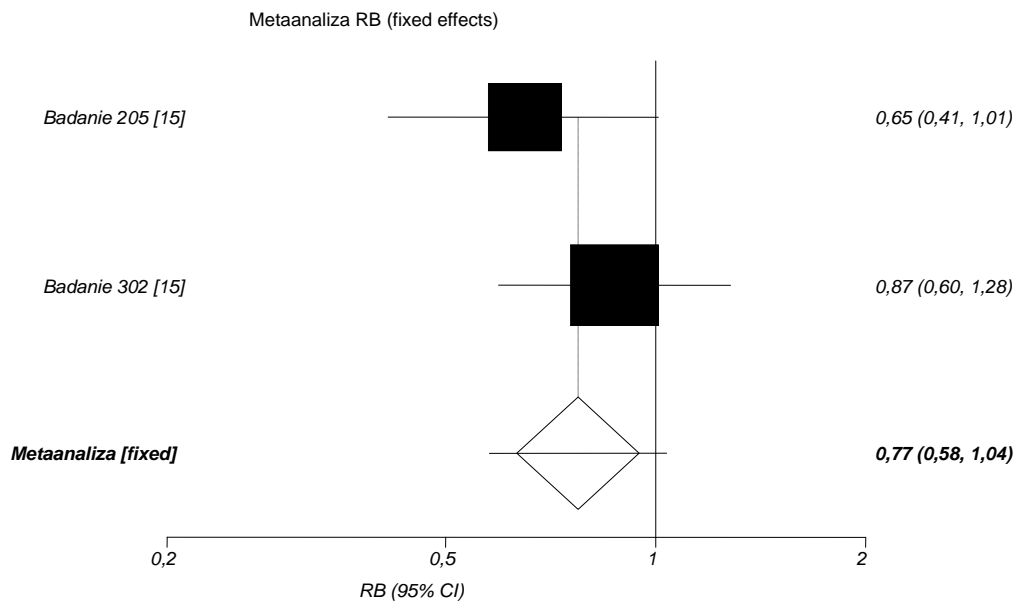


Wykres 42. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50% w fazie podtrzymującej [8], [15].

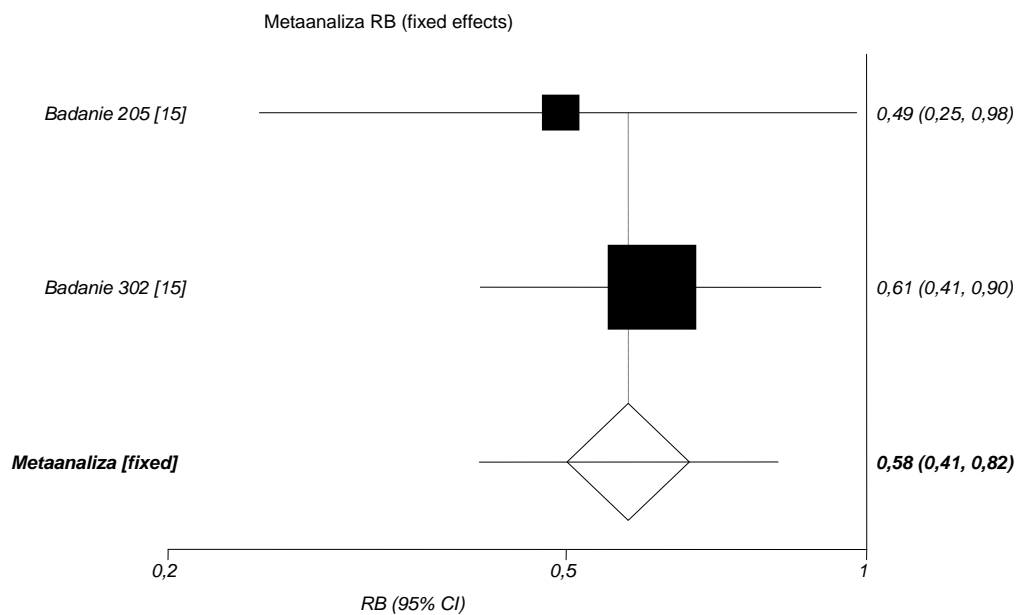


14.9.1.8. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 0% do 25%

Wykres 43. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 0 do 25% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].

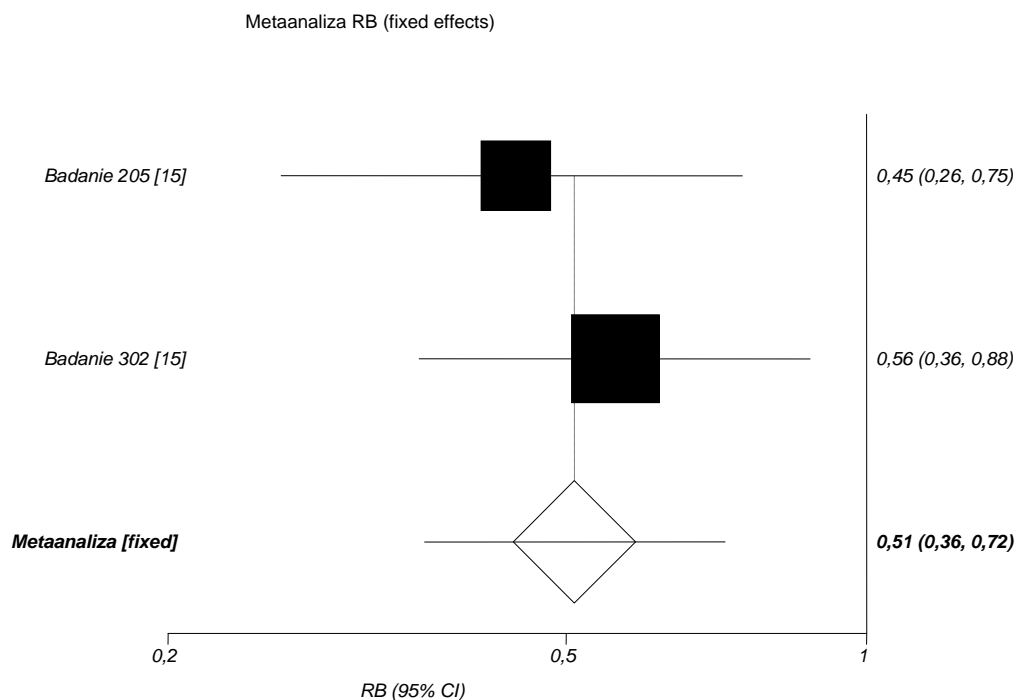


Wykres 44. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 0 do 25% w fazie podtrzymującej [15].

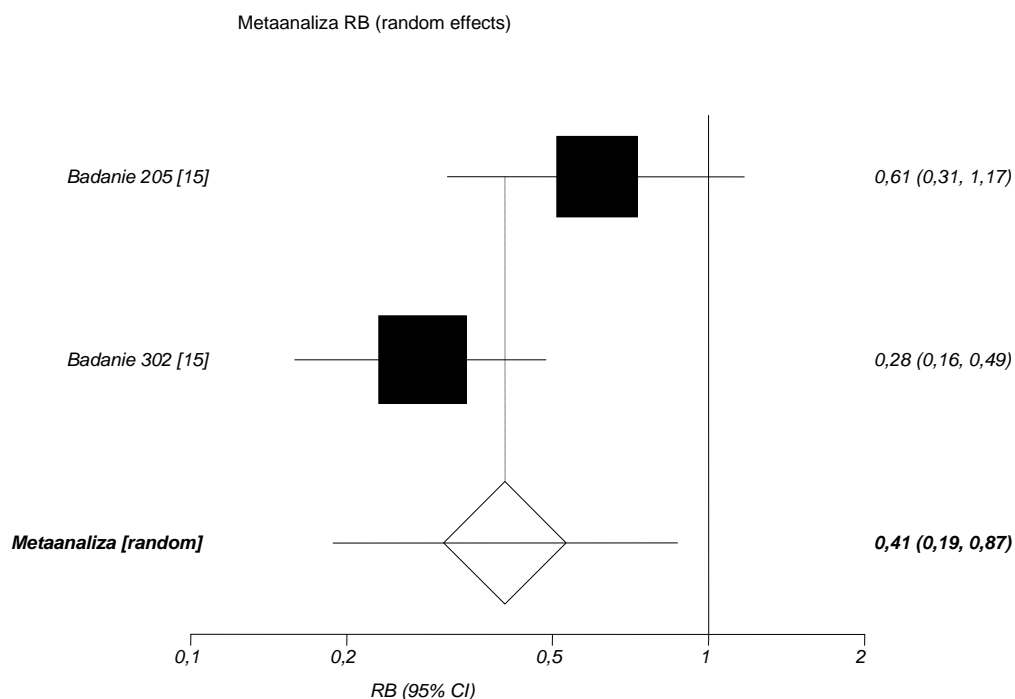


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

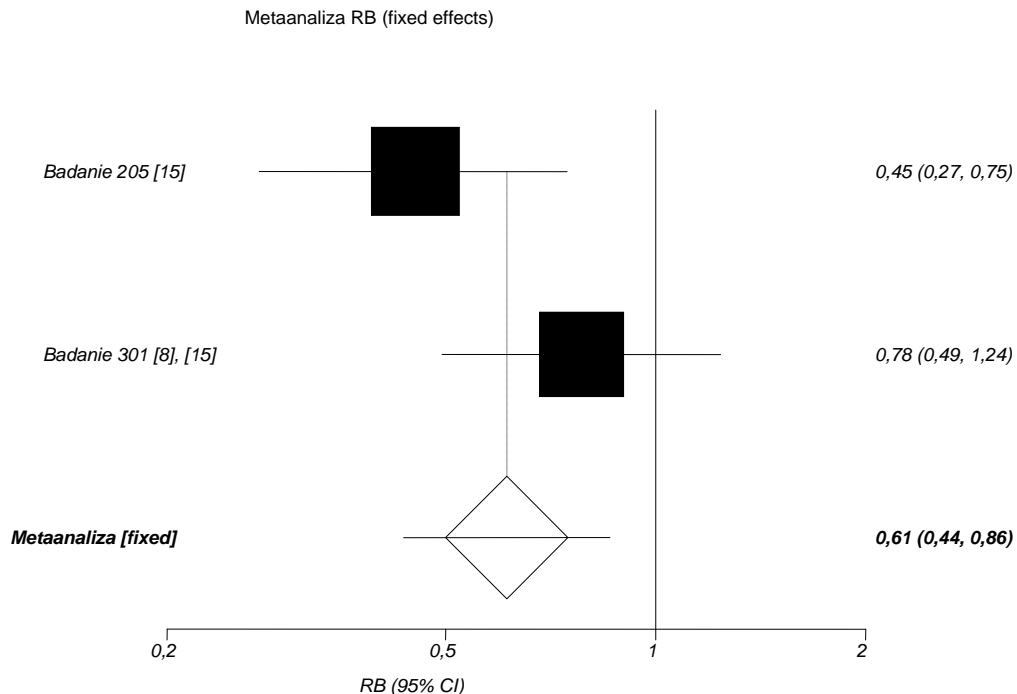
Wykres 45. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% w fazie podwójnie zamaskowanej [15].



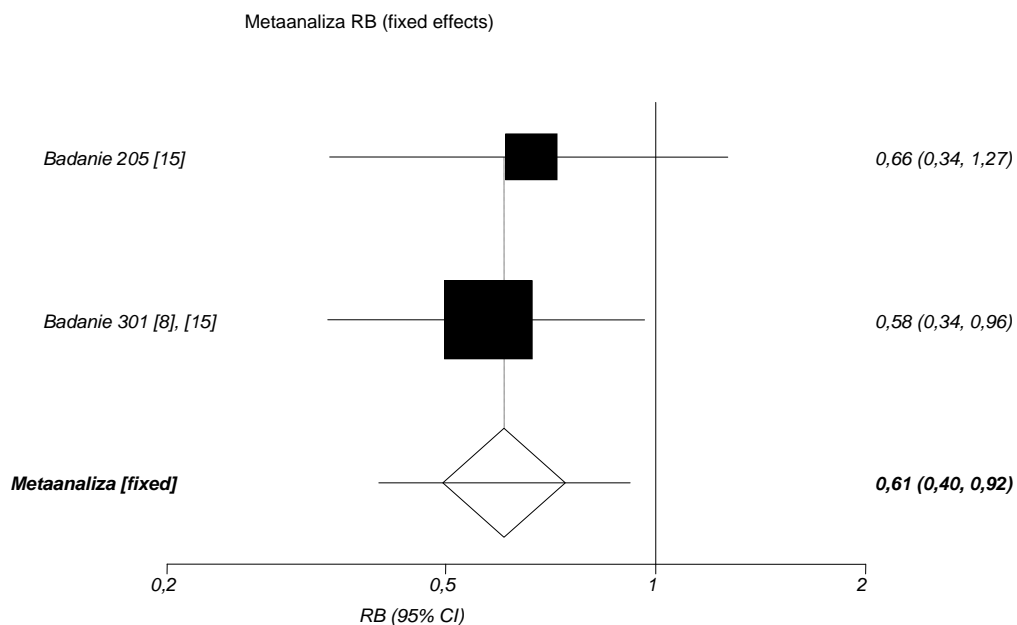
Wykres 46. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% w fazie podtrzymującej [15].



Wykres 47. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% w fazie podwójnie zamaskowanej [8], [15].



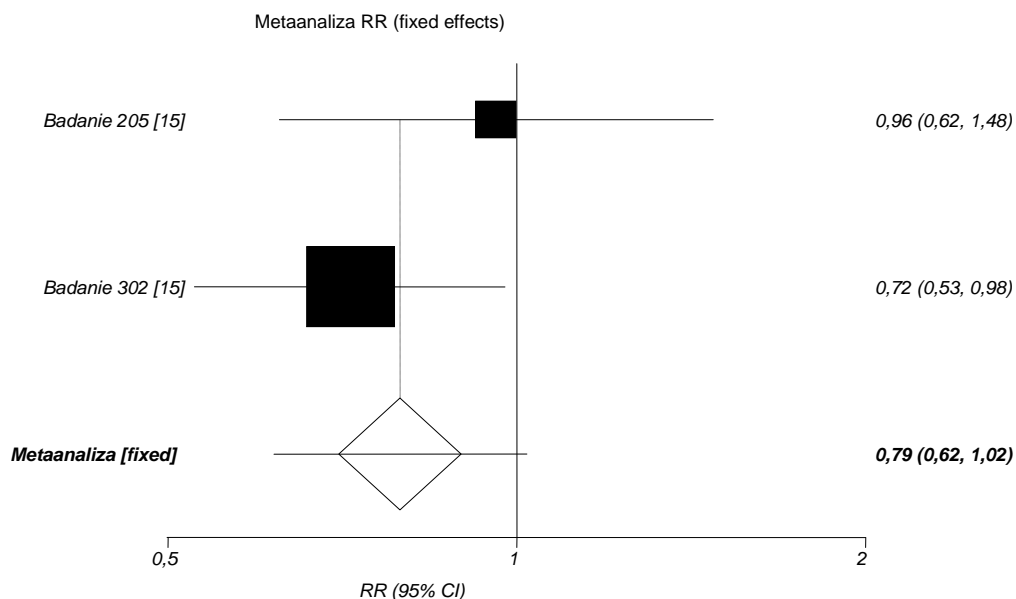
Wykres 48. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% w fazie podtrzymującej [8], [15].



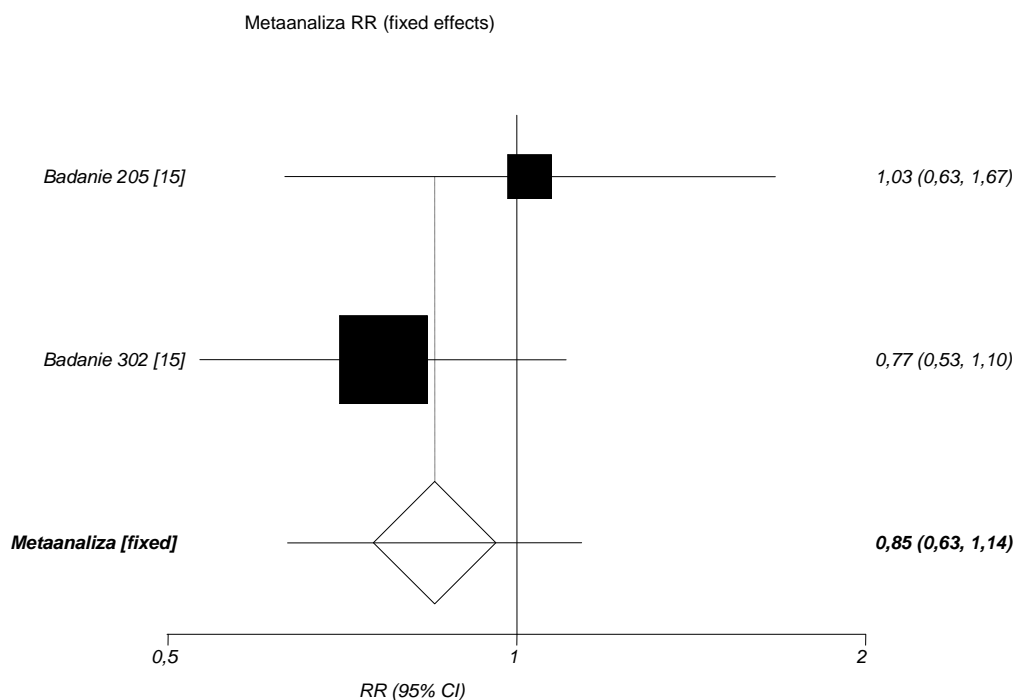
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.9.1.9. Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub wzrosła częstość napadów padaczkowych

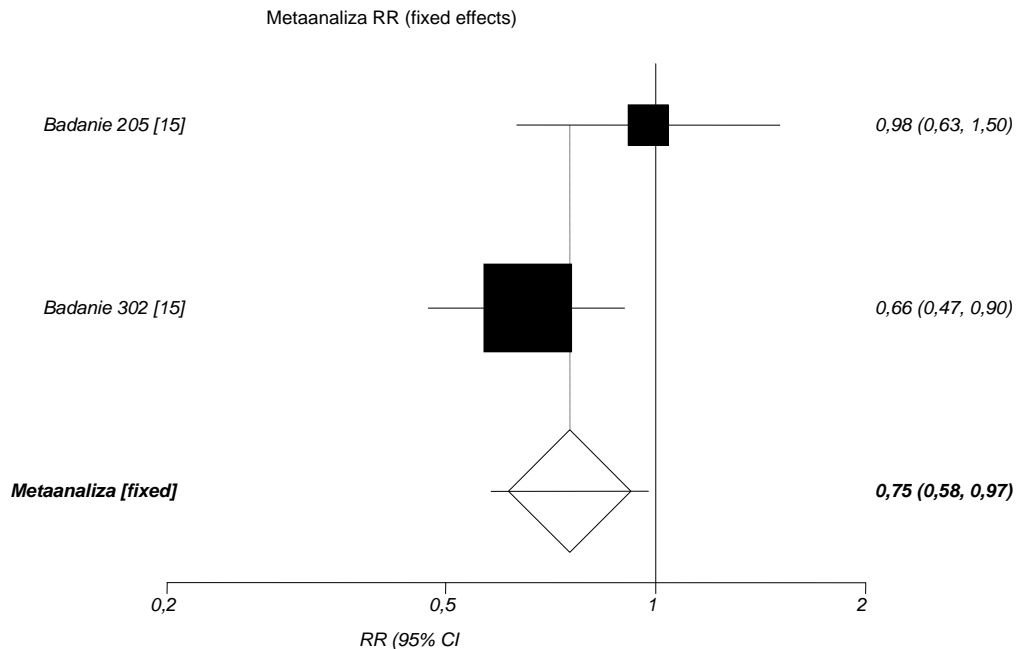
Wykres 49. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].



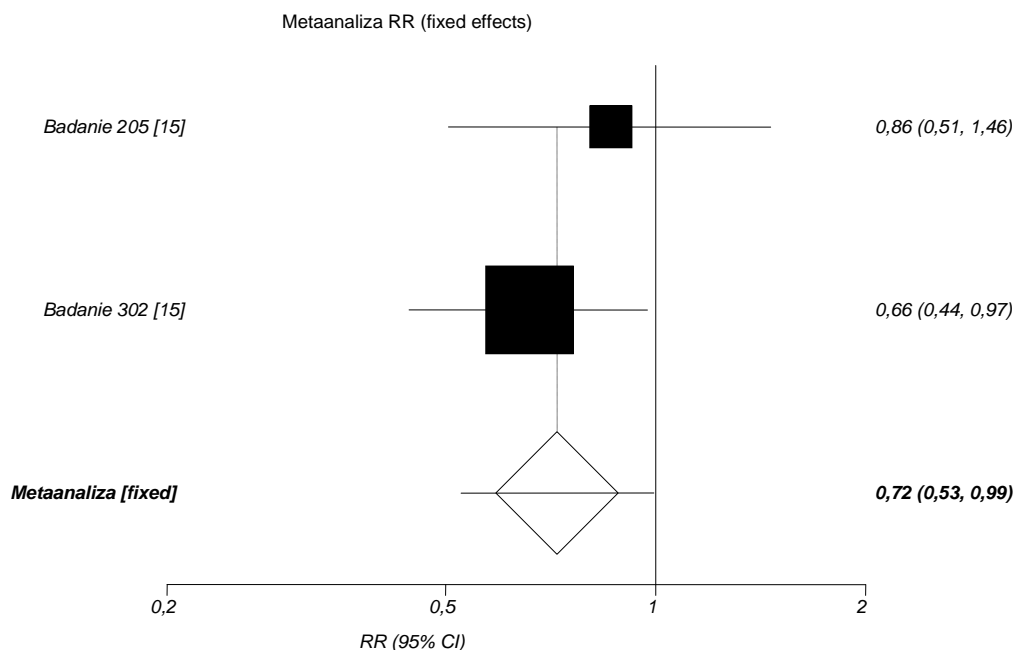
Wykres 50. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].



Wykres 51. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].

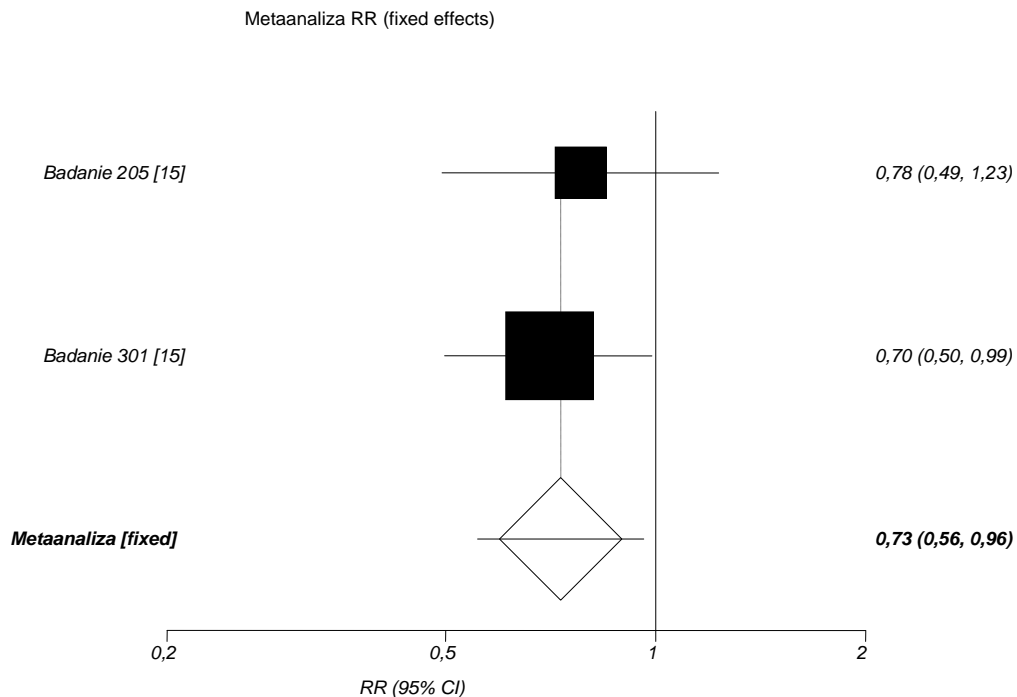


Wykres 52. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].

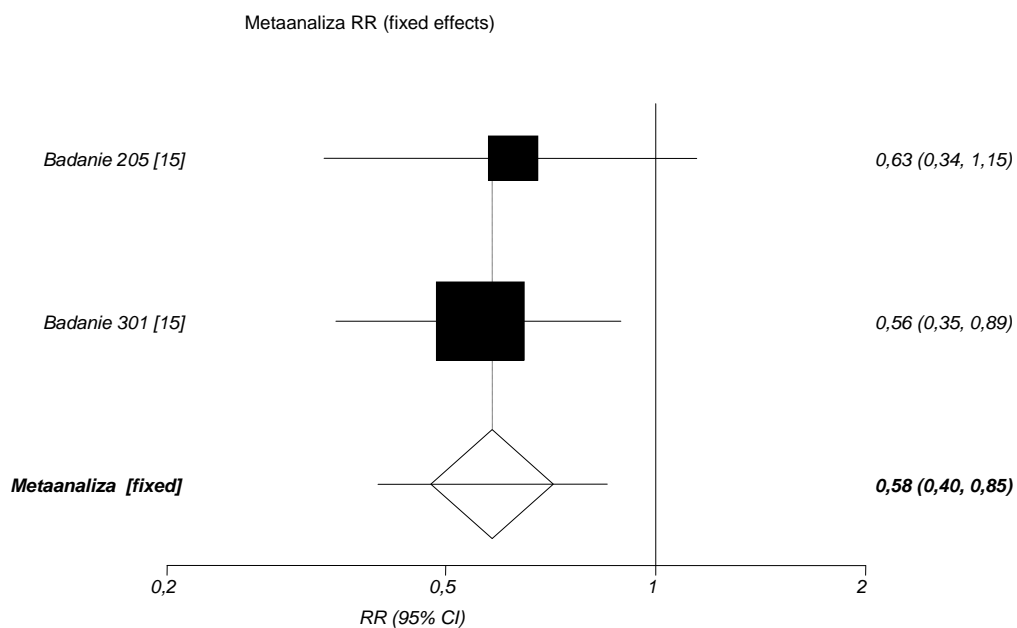


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 53. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podwójnie zamaskowanej [15].

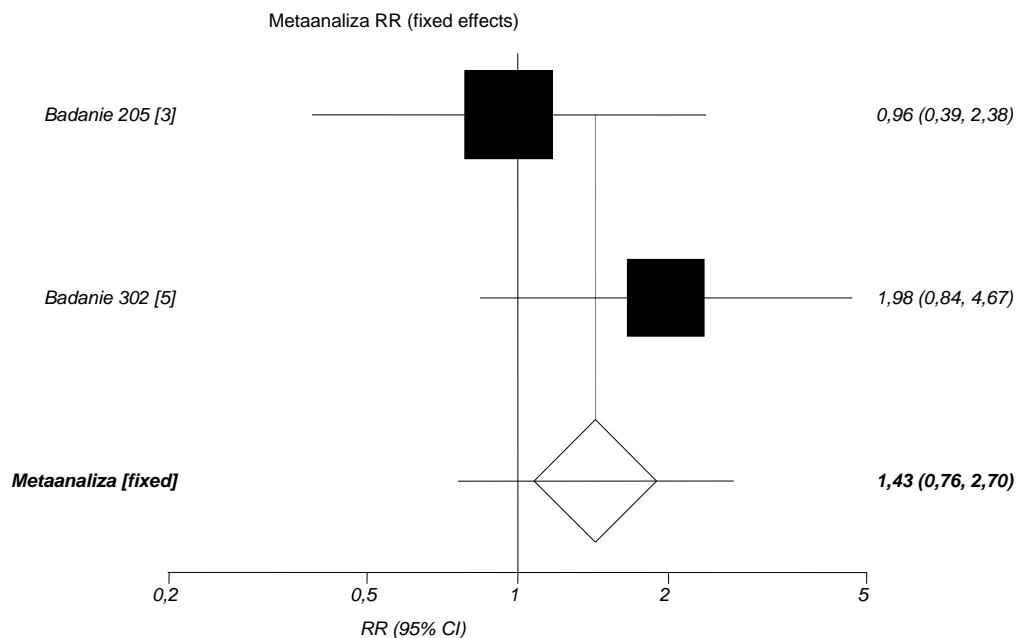


Wykres 54. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił brak zmiany lub wzrost częstości napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [15].

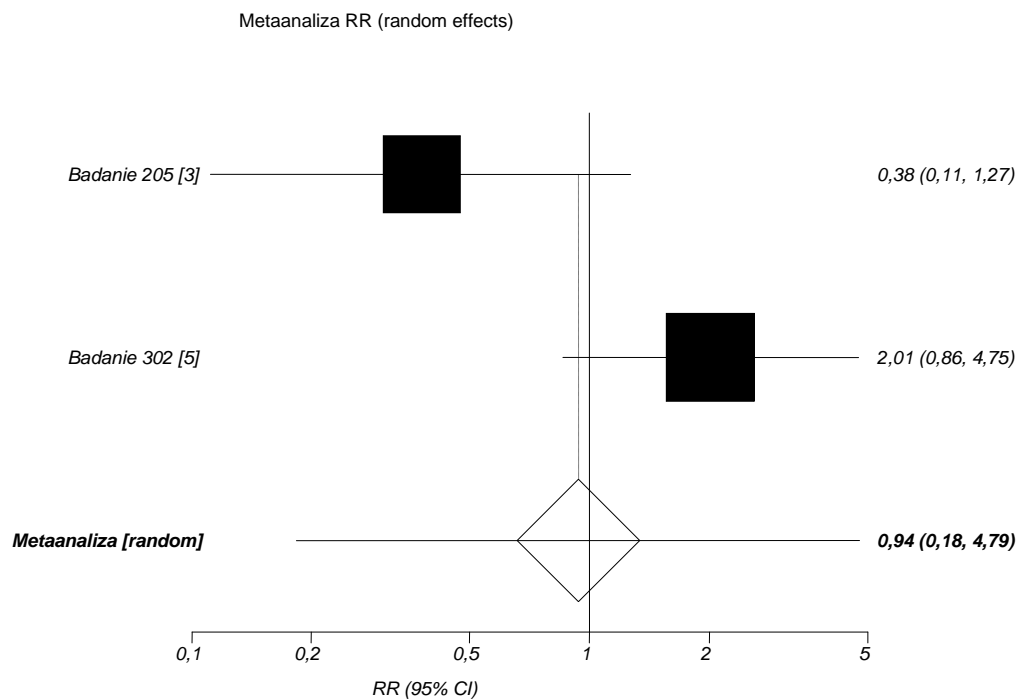


14.9.1.10. Poważne działania niepożądane

Wykres 55. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane [3], [5].

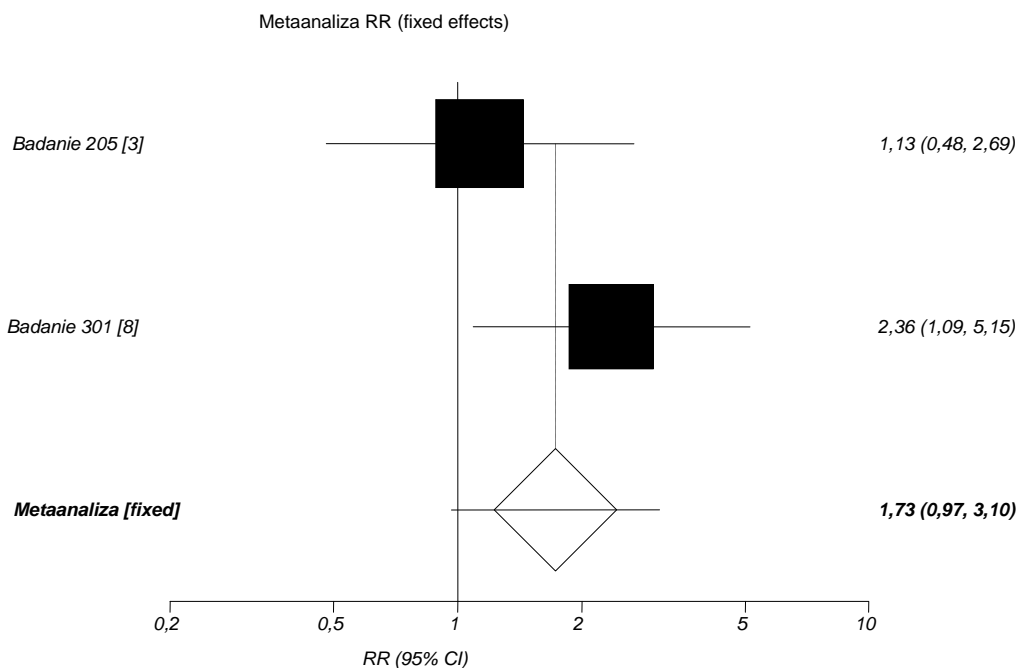


Wykres 56. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane [3], [5].



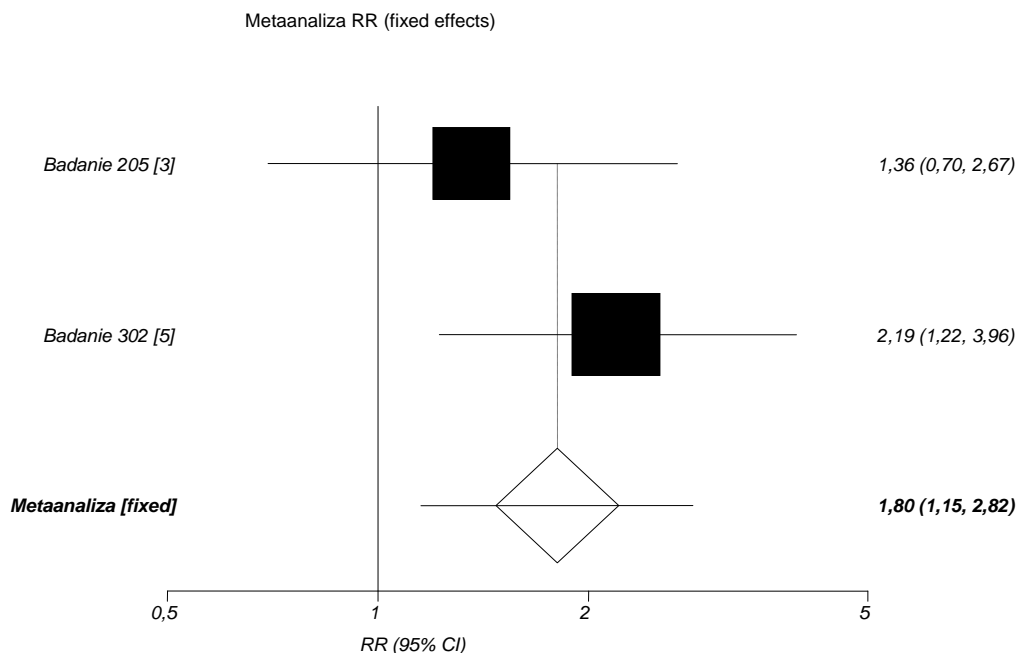
Wykres 57. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane [3], [8].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



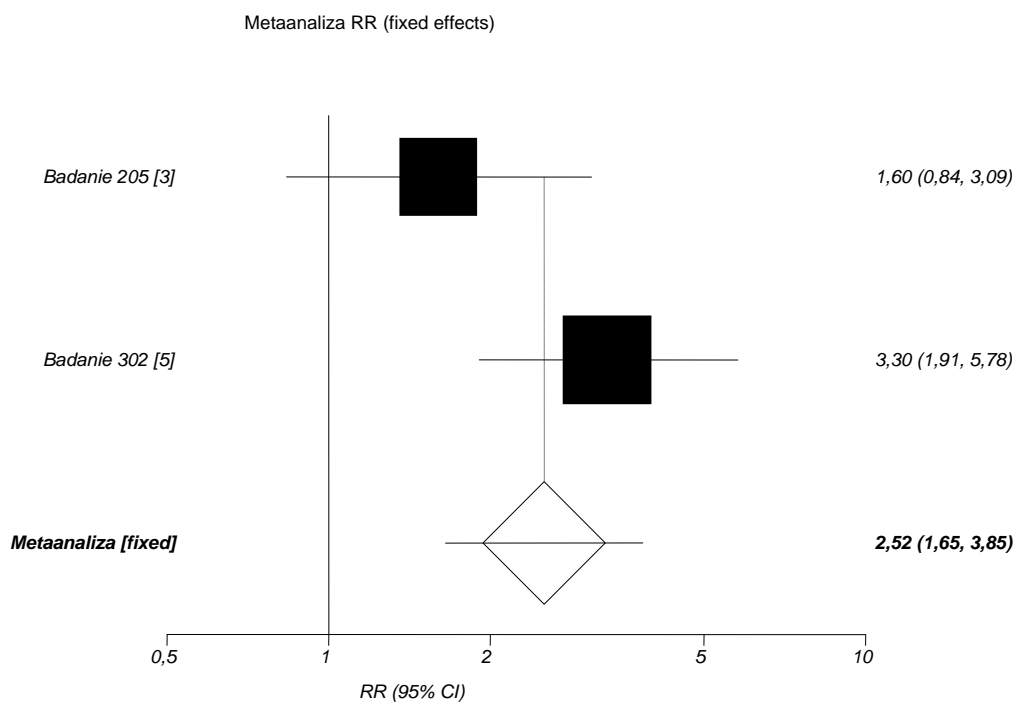
14.9.1.11. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Wykres 58. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5].

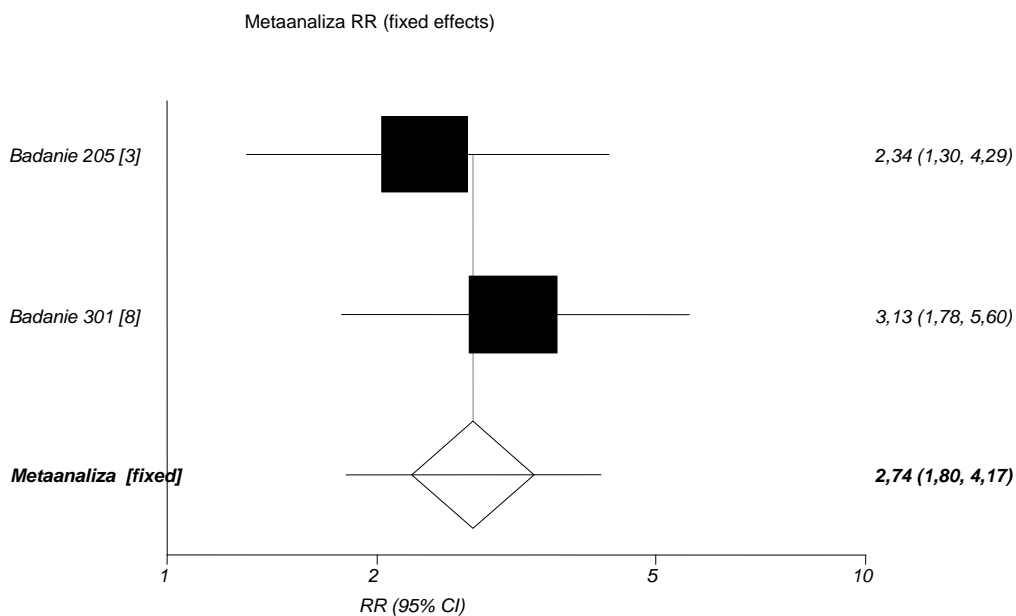


Wykres 59. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5].

14.9. Wykresy uzupełniające analizę efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).



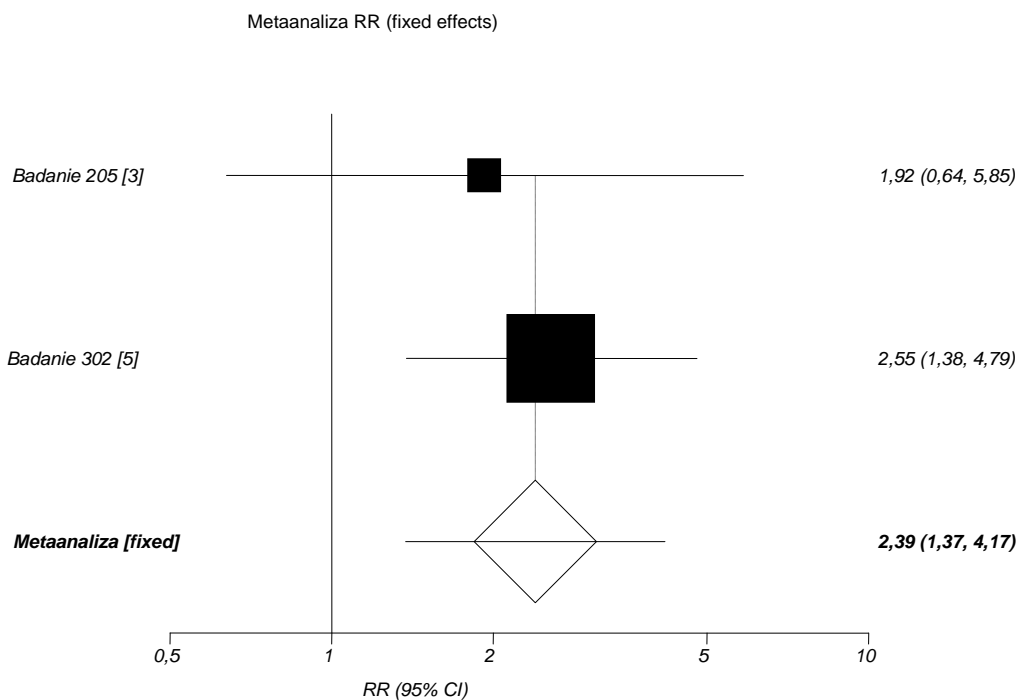
Wykres 60. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [8].



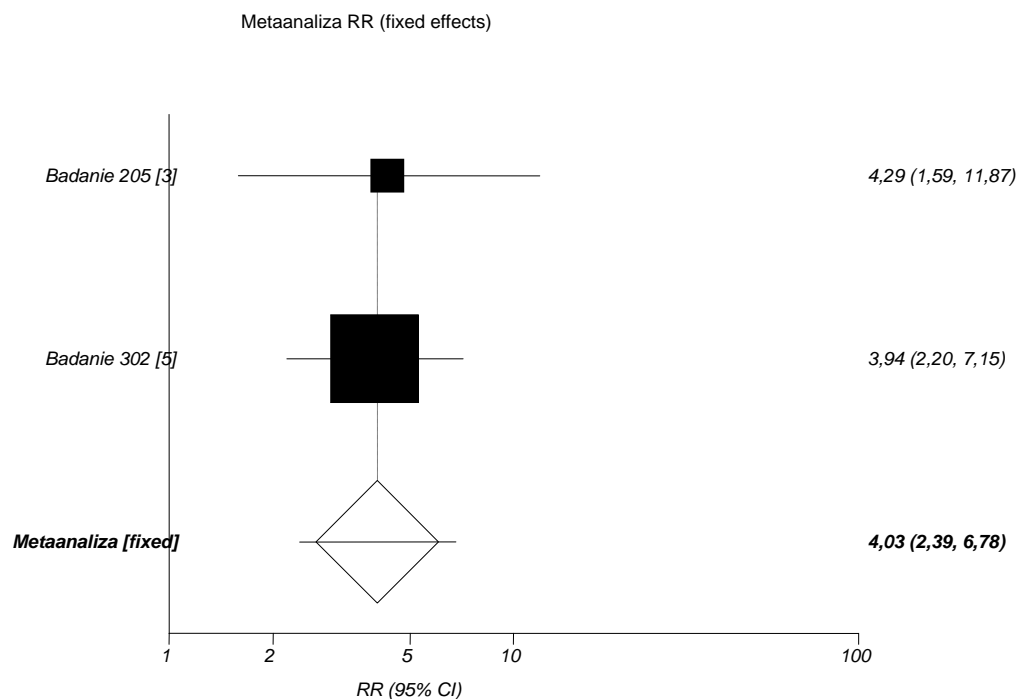
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.9.1.12. Zawroty głowy

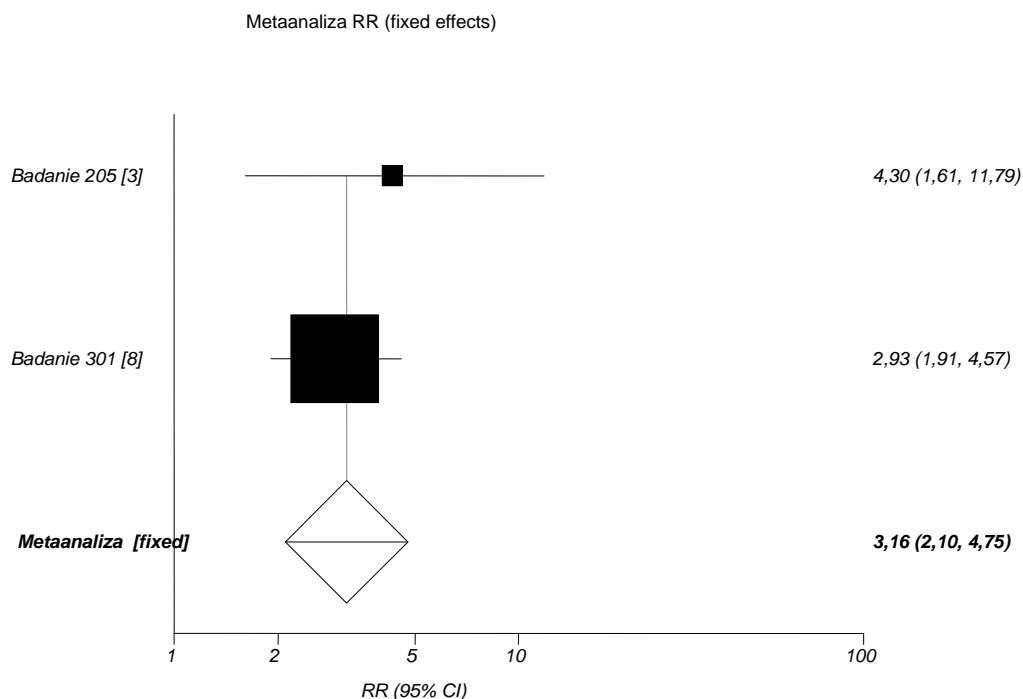
Wykres 61. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy [3], [5].



Wykres 62. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy [3], [5].

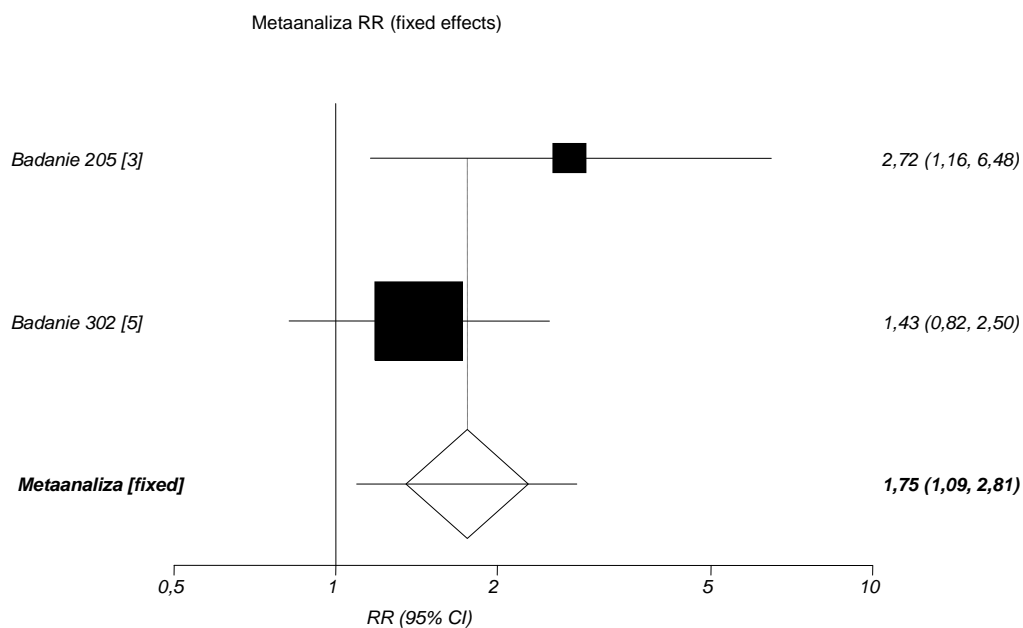


Wykres 63. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy [3], [8].



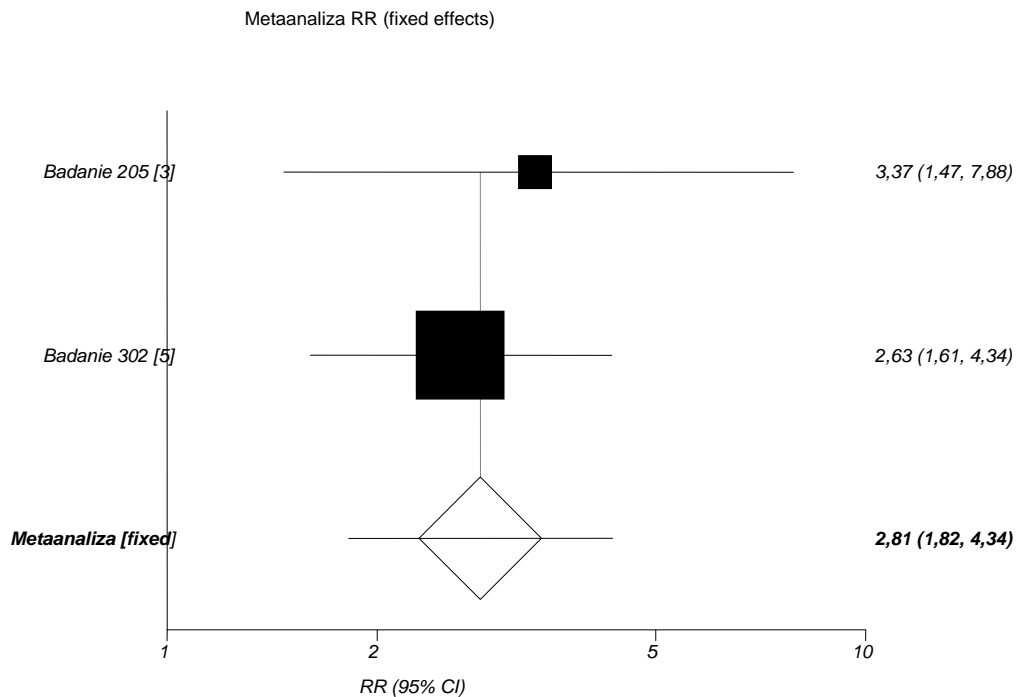
14.9.1.13. Senność

Wykres 64. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność [3], [5].

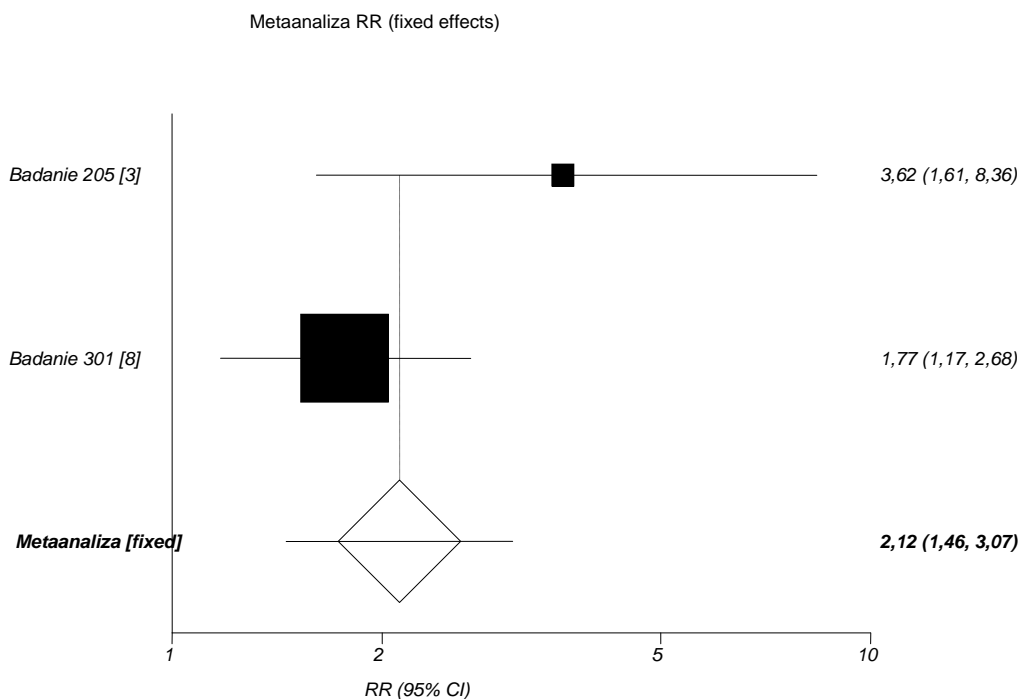


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 65. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność [3], [5].

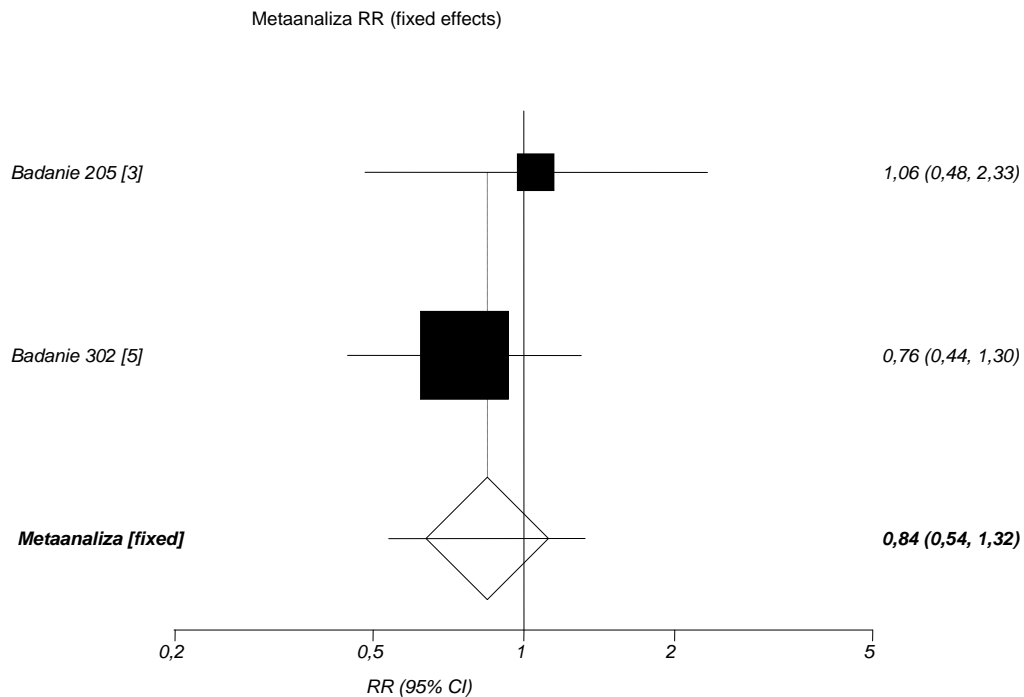


Wykres 66. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność [3], [8].

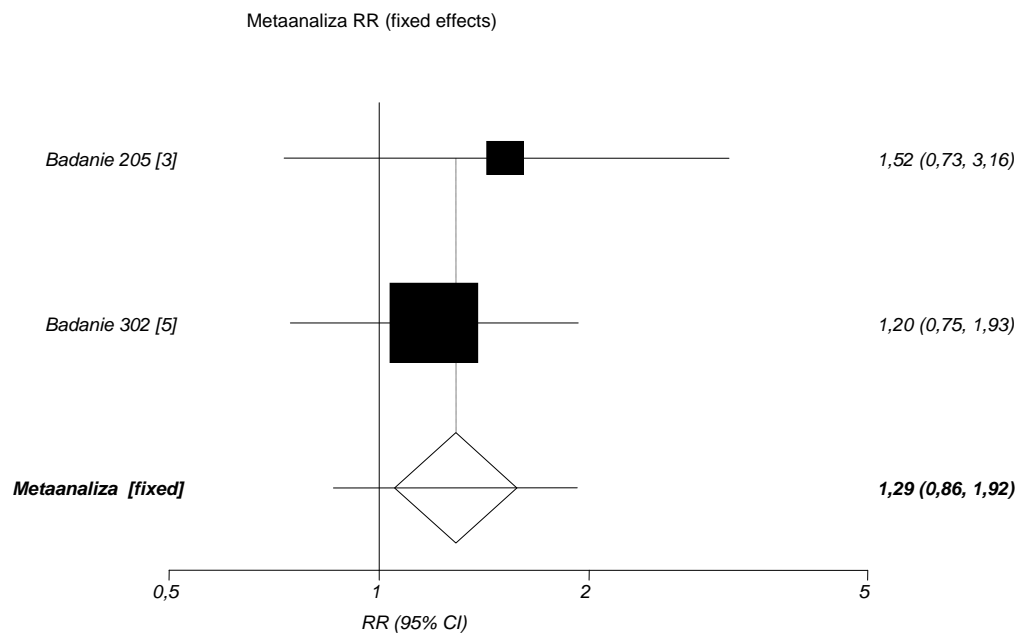


14.9.1.14. Ból głowy

Wykres 67. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy [3], [5].

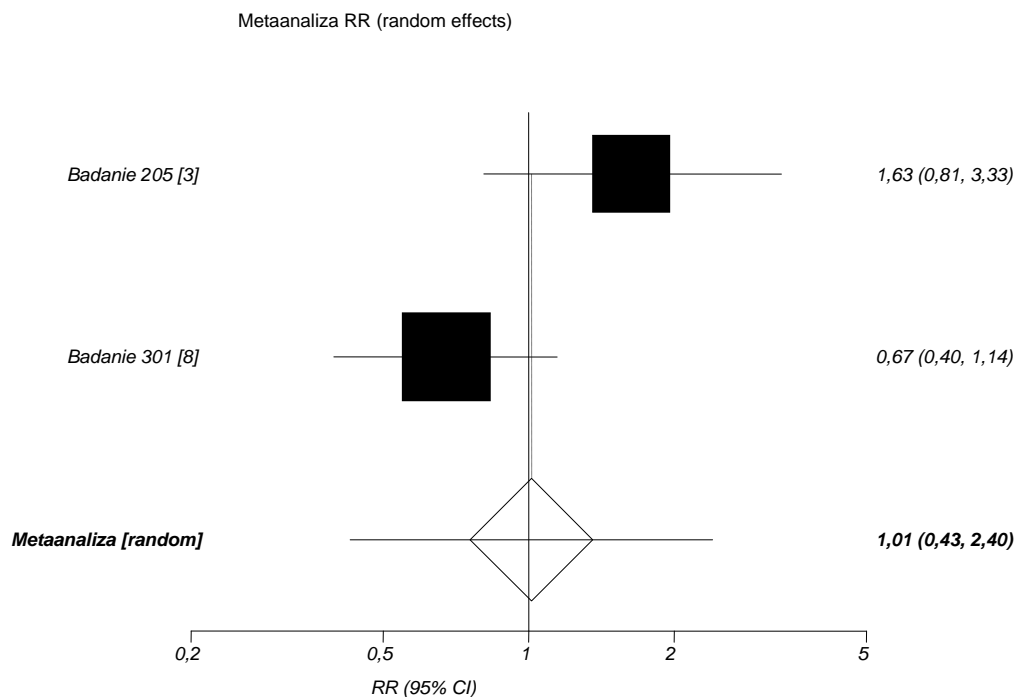


Wykres 68. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy [3], [5].



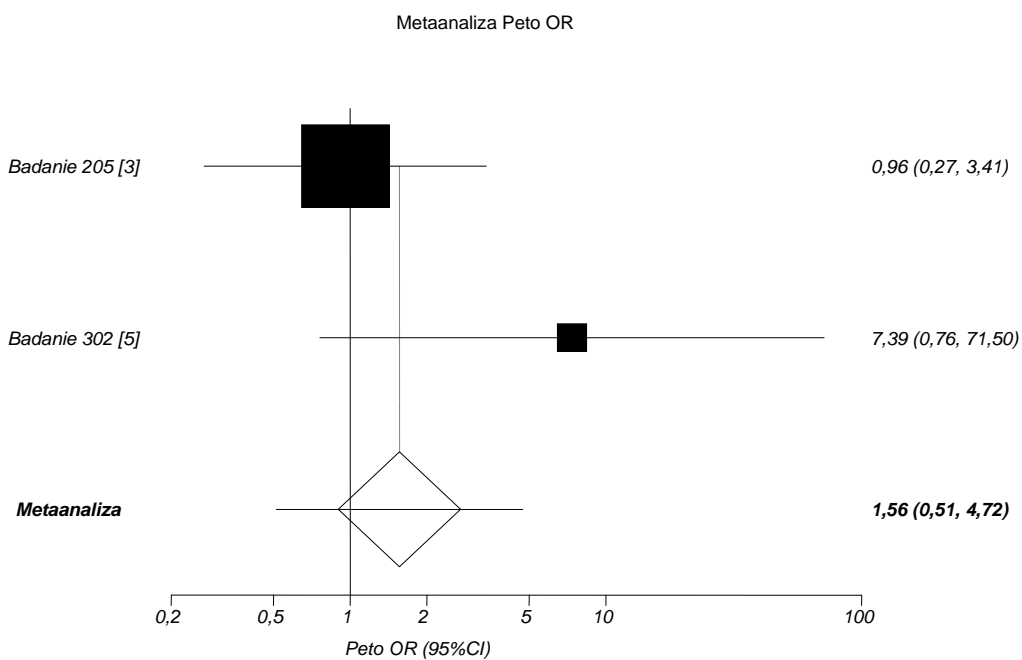
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 69. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy [3], [8].

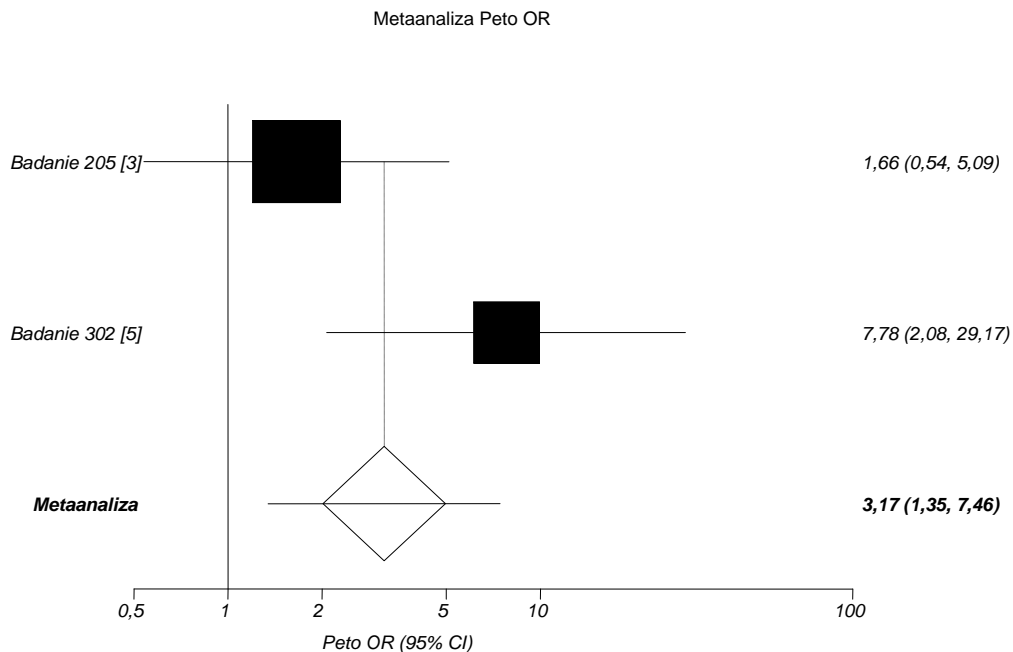


14.9.1.15. Stan splątania

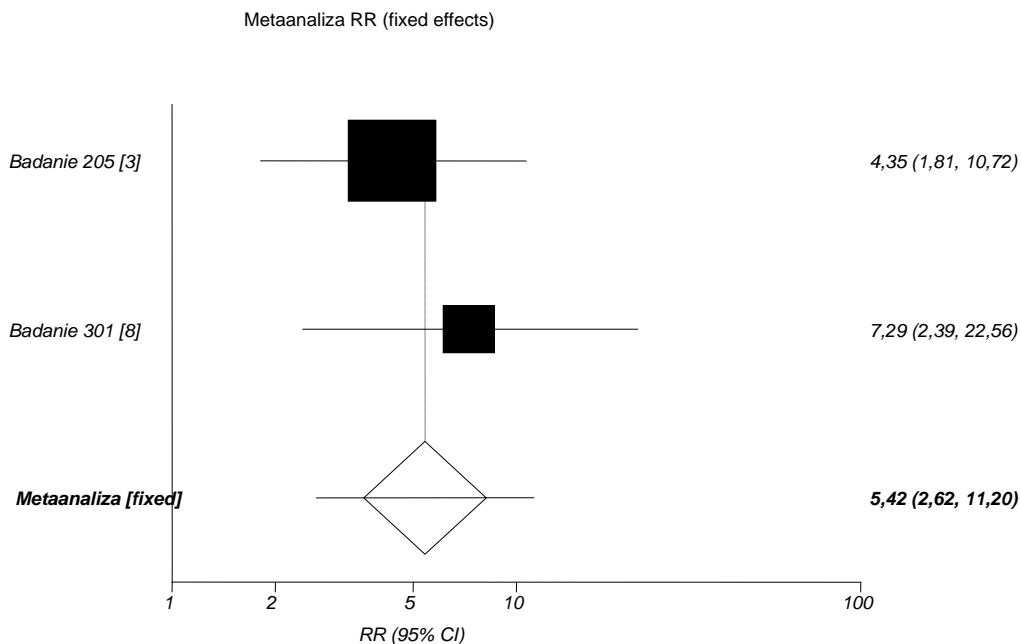
Wykres 70. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania [3], [5].



Wykres 71. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania [3], [5].



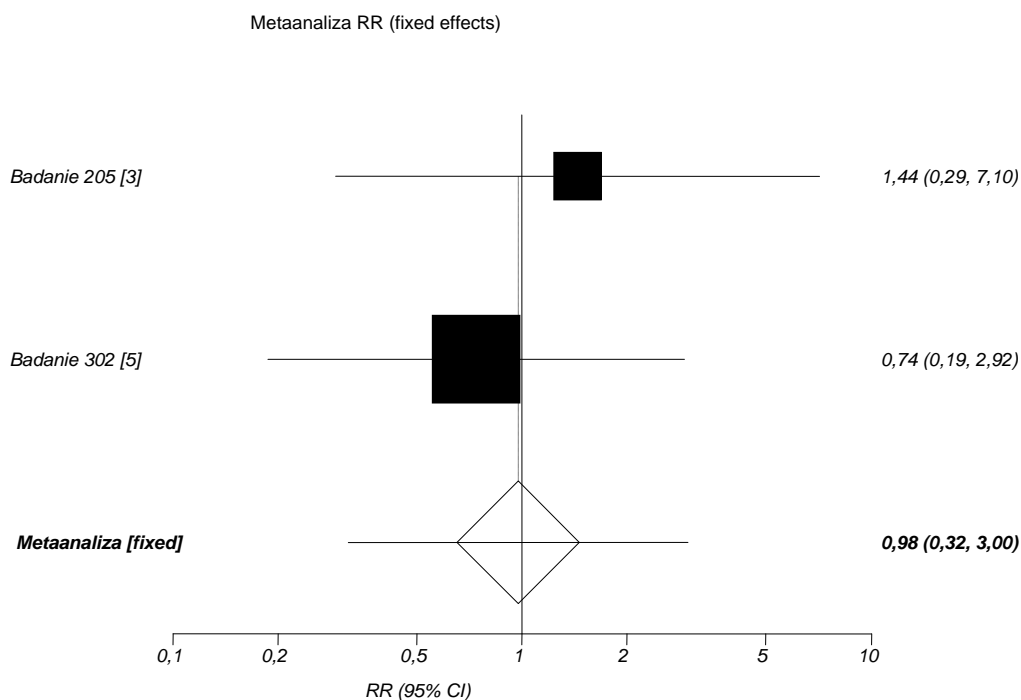
Wykres 72. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania [3], [8].



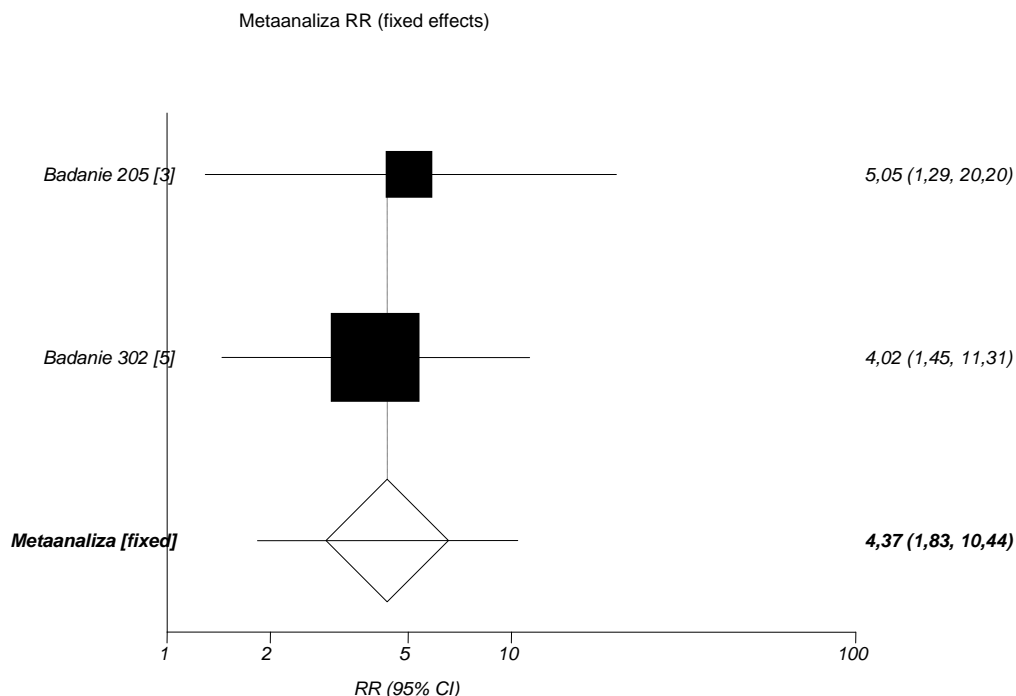
14.9.1.16. Drżenie

Wykres 73. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - drżenie [3], [5].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

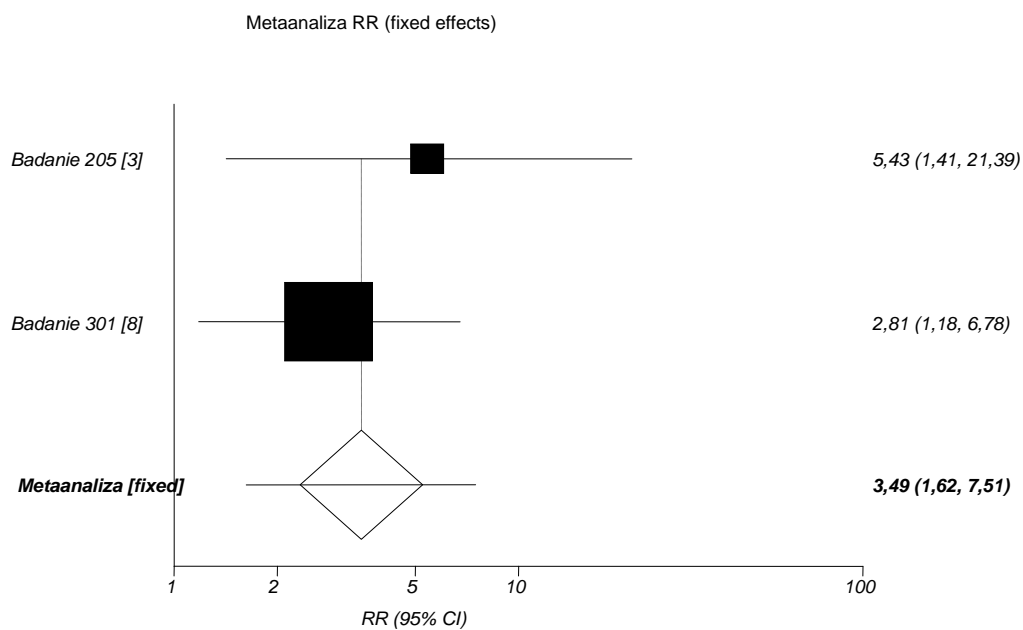


Wykres 74. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - drżenie [3], [5].



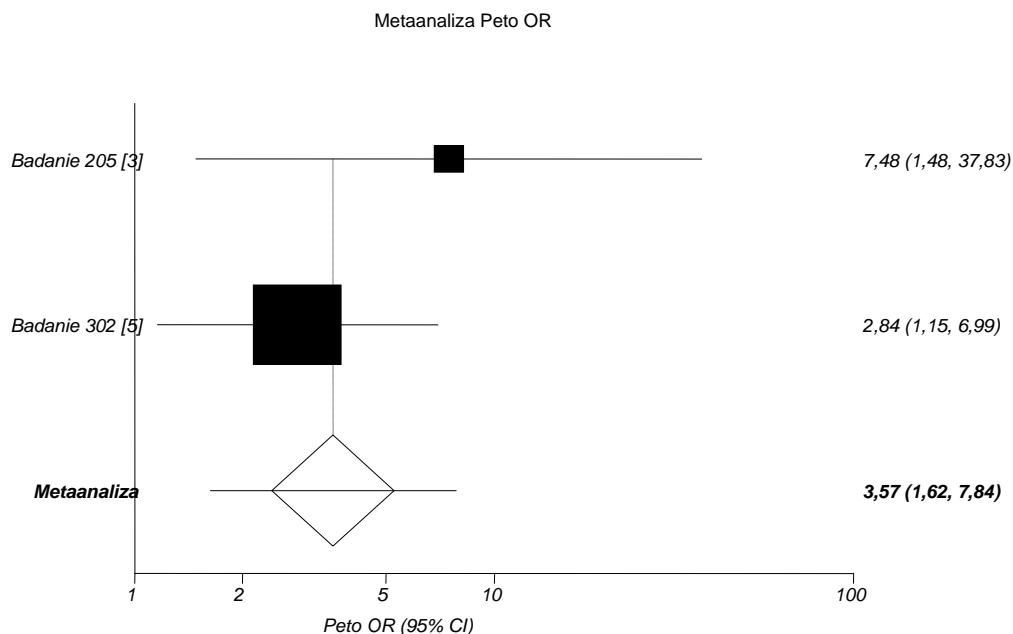
Wykres 75. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - drżenie [3], [8].

14.9. Wykresy uzupełniające analizę efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).



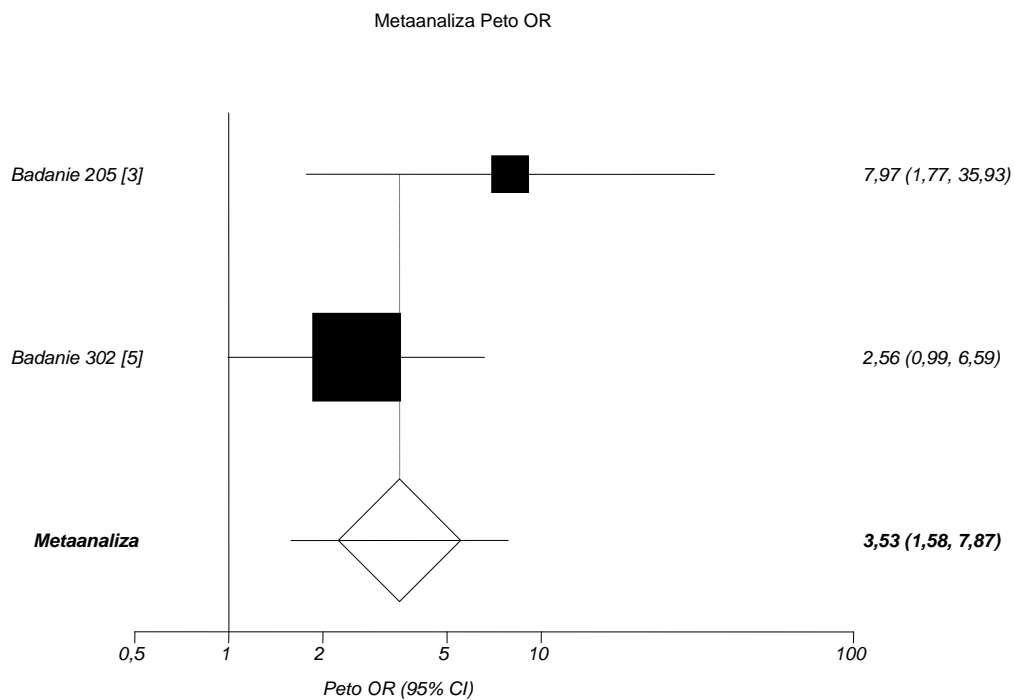
14.9.1.17. Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Wykres 76. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [3], [5].

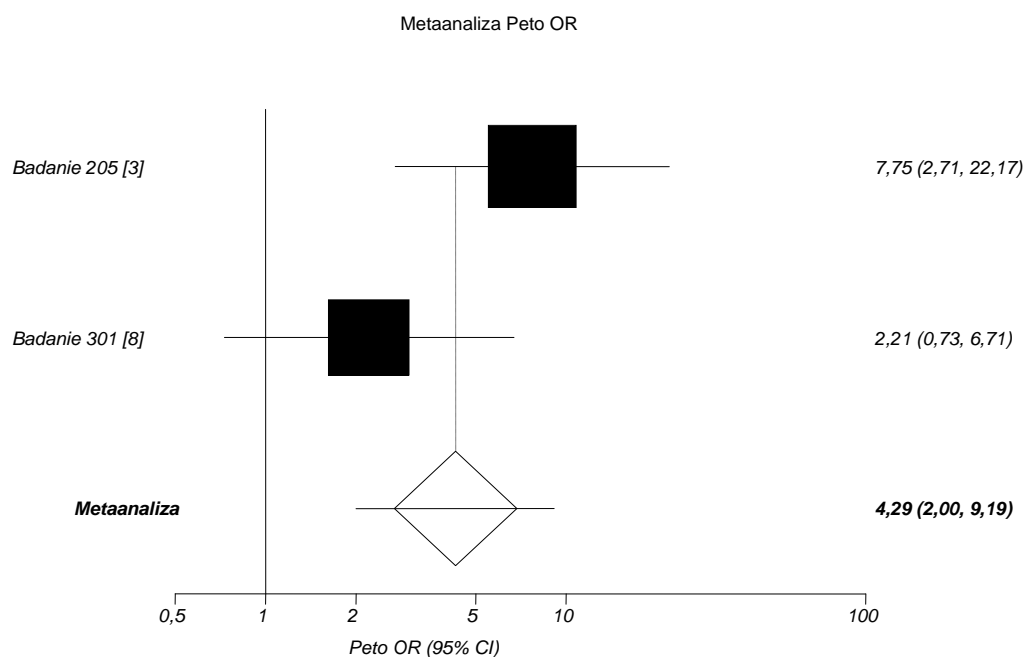


Wykres 77. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [3], [5].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

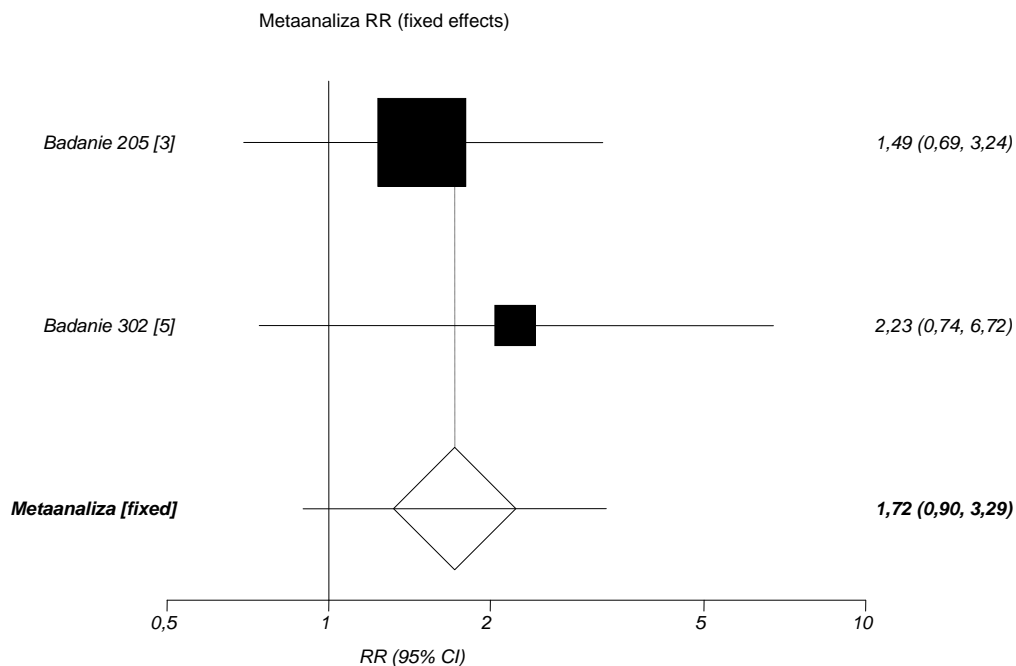


Wykres 78. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [3], [8].

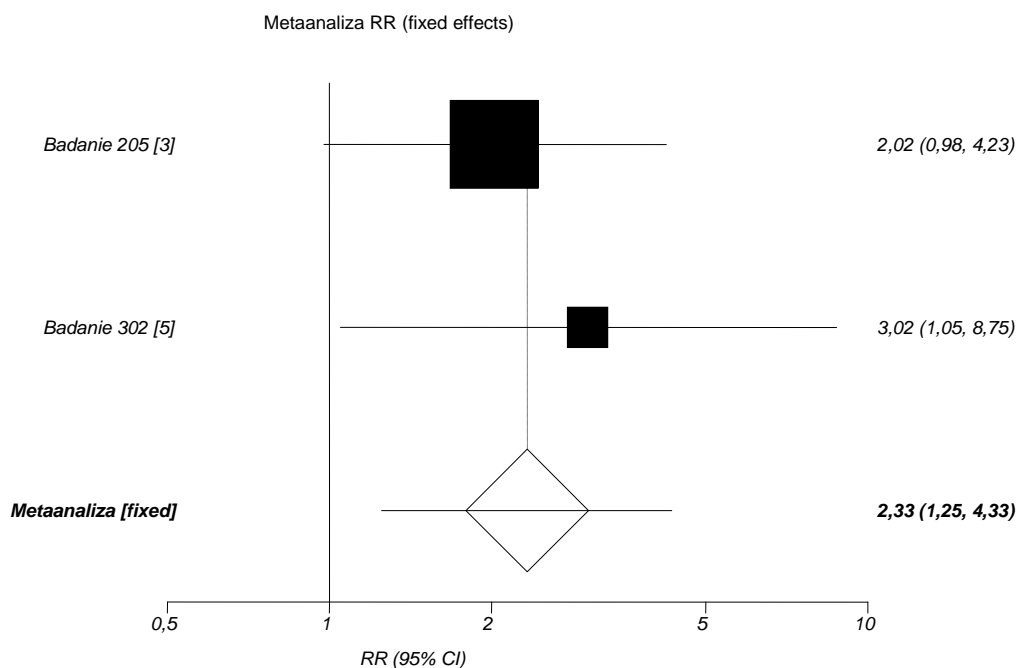


14.9.1.18. Osłabienie

Wykres 79. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 600 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - osłabienie [3], [5].



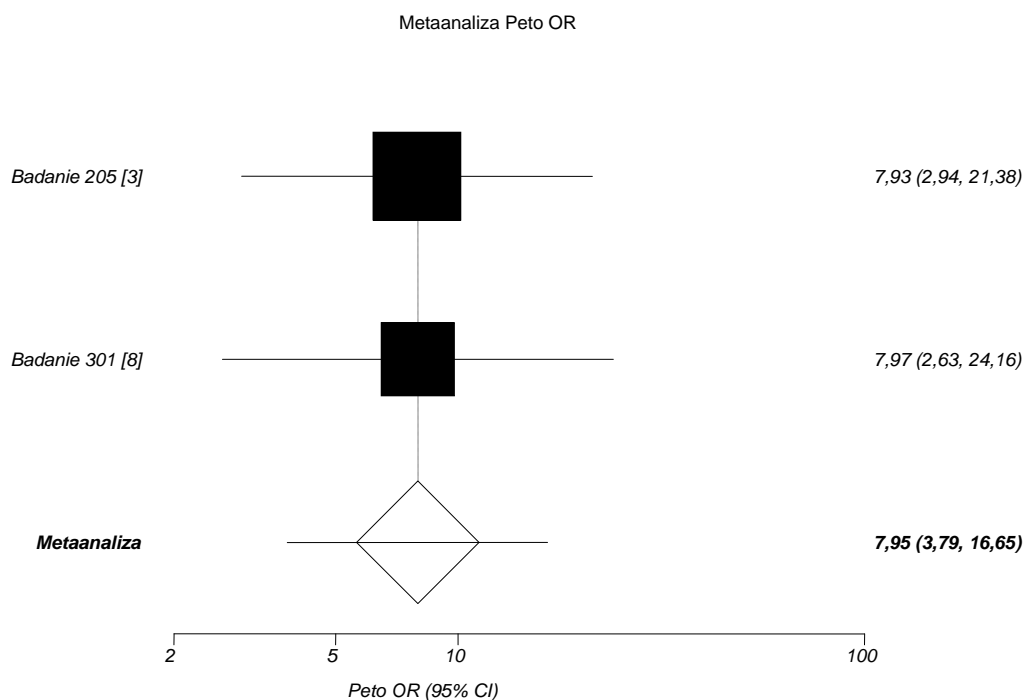
Wykres 80. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 900 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - osłabienie [3], [5].



14.9.1.19. Zaburzenia mowy

Wykres 81. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia mowy [3], [8].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



14.9.2. Okskarbazepina vs aktywne placebo

Nie przeprowadzono porównania między retygabiną a okskarbazepiną, ani metaanalizy wyników porównania okskarbazepiny z aktywnym placebo.

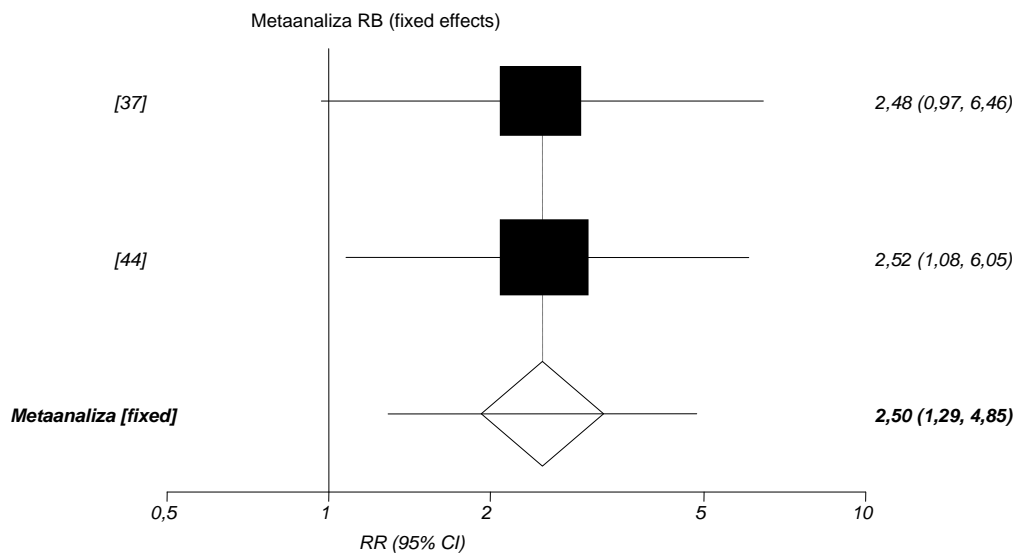
14.9.3. Tiagabina vs aktywne placebo

Nie przeprowadzono porównania między retygabiną a tiagabiną, ani metaanalizy wyników porównania tiagabiny z aktywnym placebo.

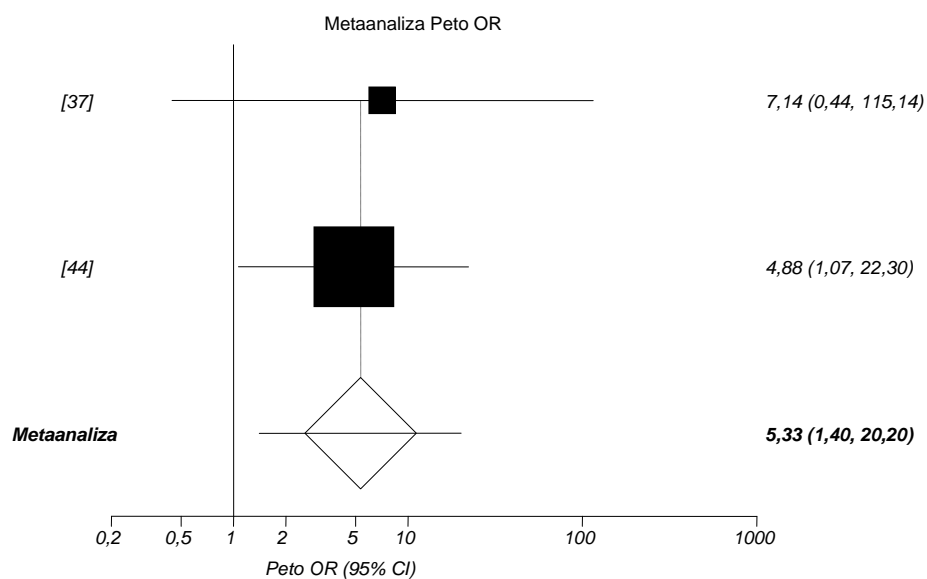
14.9.4. Gabapentyna vs aktywne placebo

14.9.4.1. Skuteczność kliniczna

Wykres 82. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego [37], [44] .

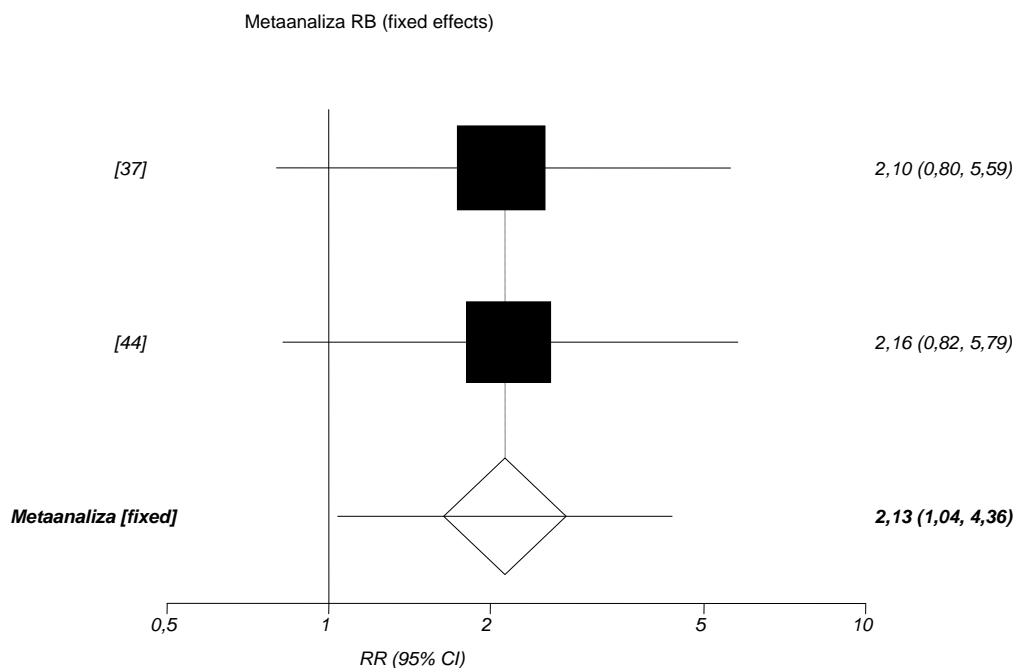


Wykres 83. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła więcej niż 75%.

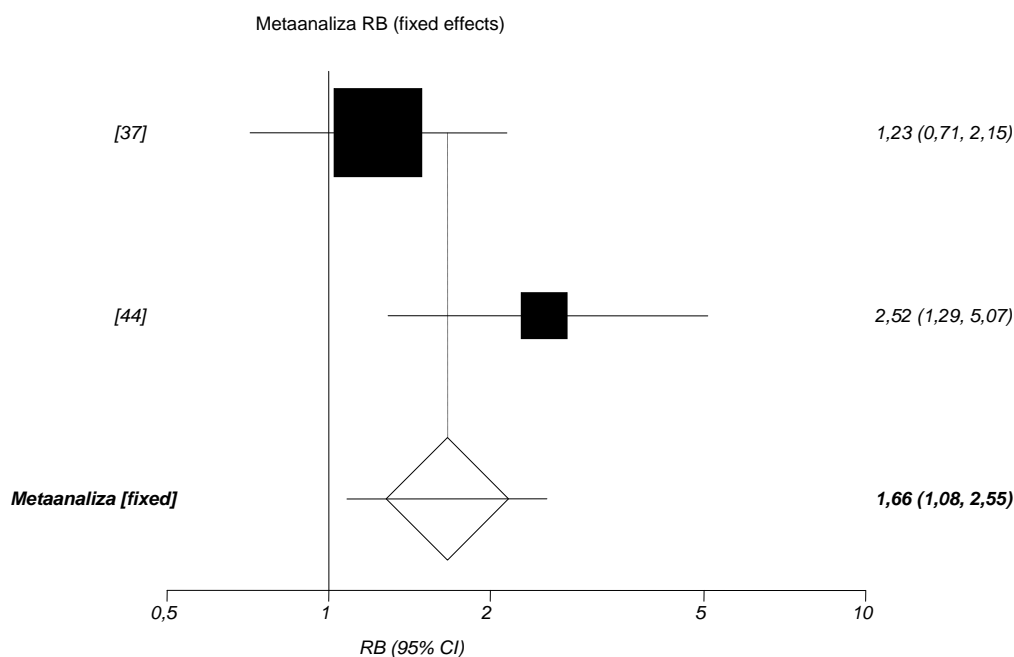


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

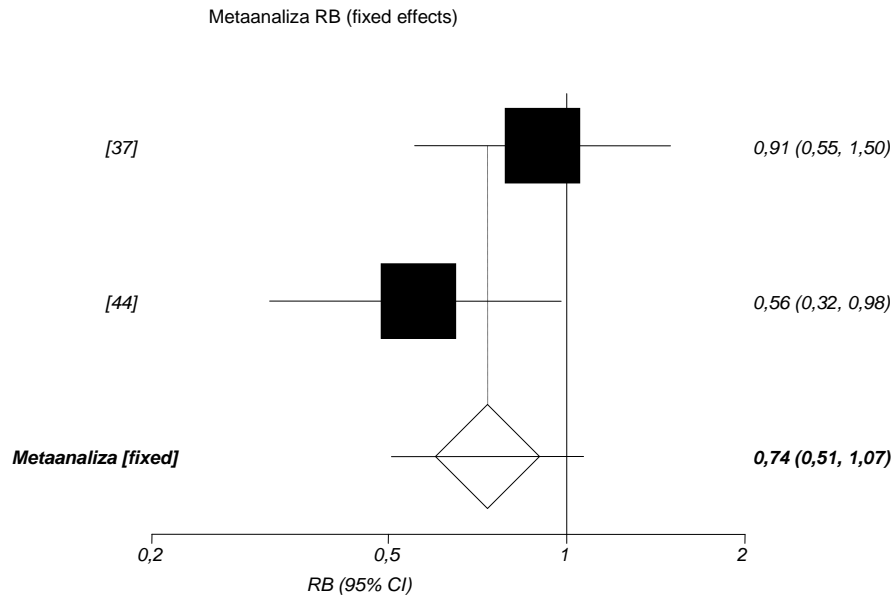
Wykres 84. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła od 50 do 75%.



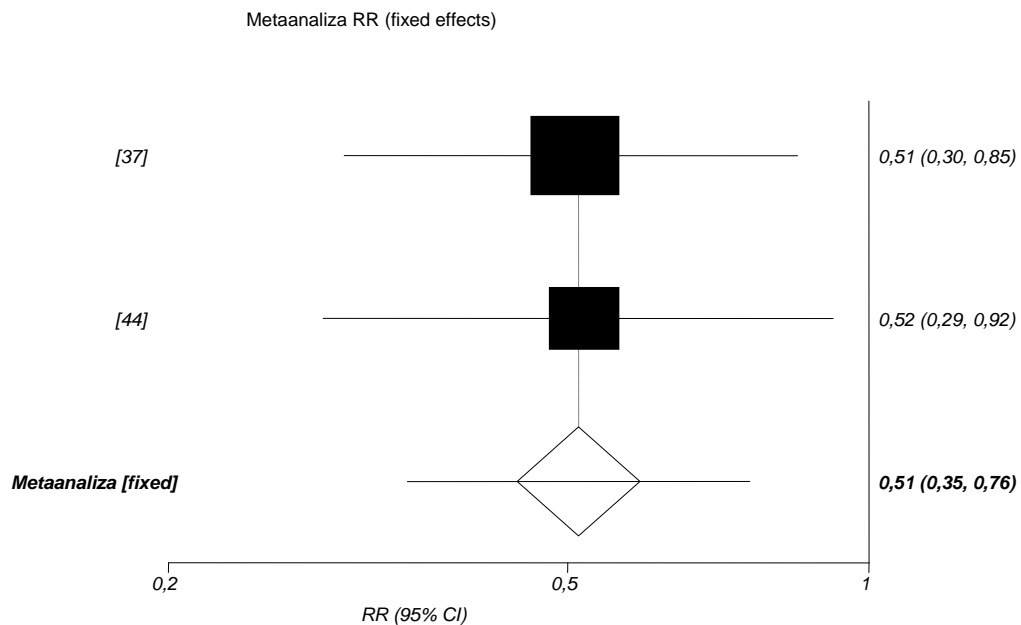
Wykres 85. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła od 25 do 50%.



Wykres 86. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44]/ podwójnie zamaskowanej [37] wynosiła od 0 do 25%.



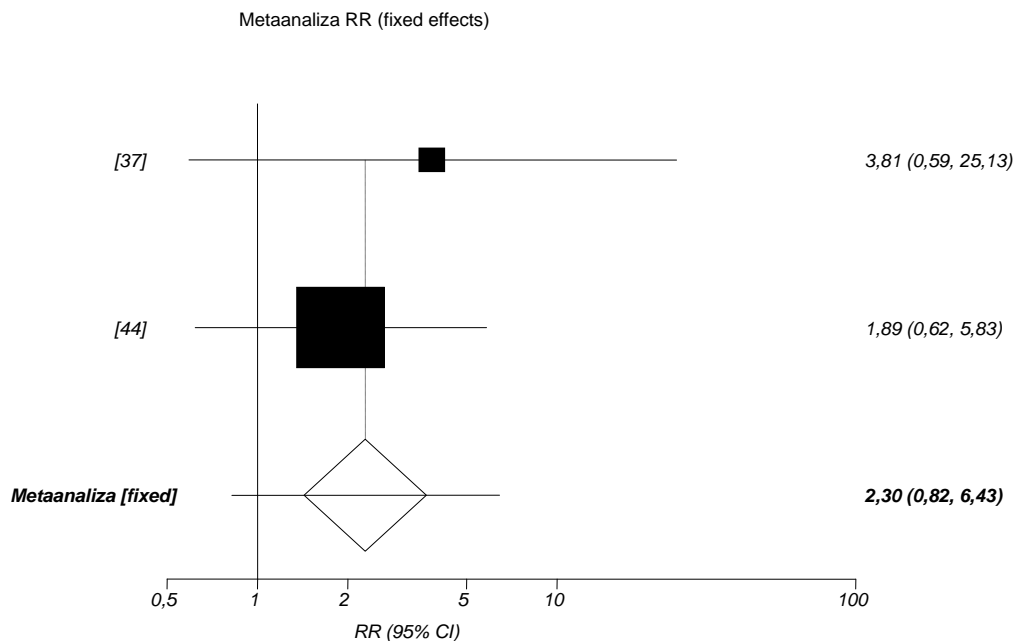
Wykres 87. Analiza skuteczności klinicznej gabapentyny w dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego [44] /podwójnie zamaskowanej [37].



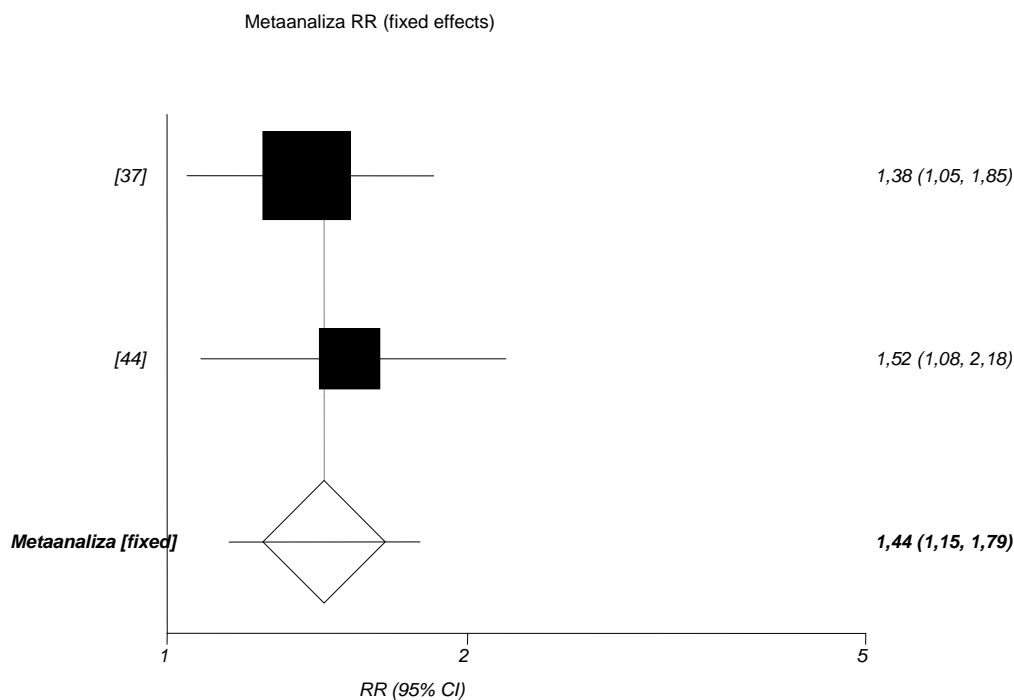
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.9.4.2. Profil bezpieczeństwa

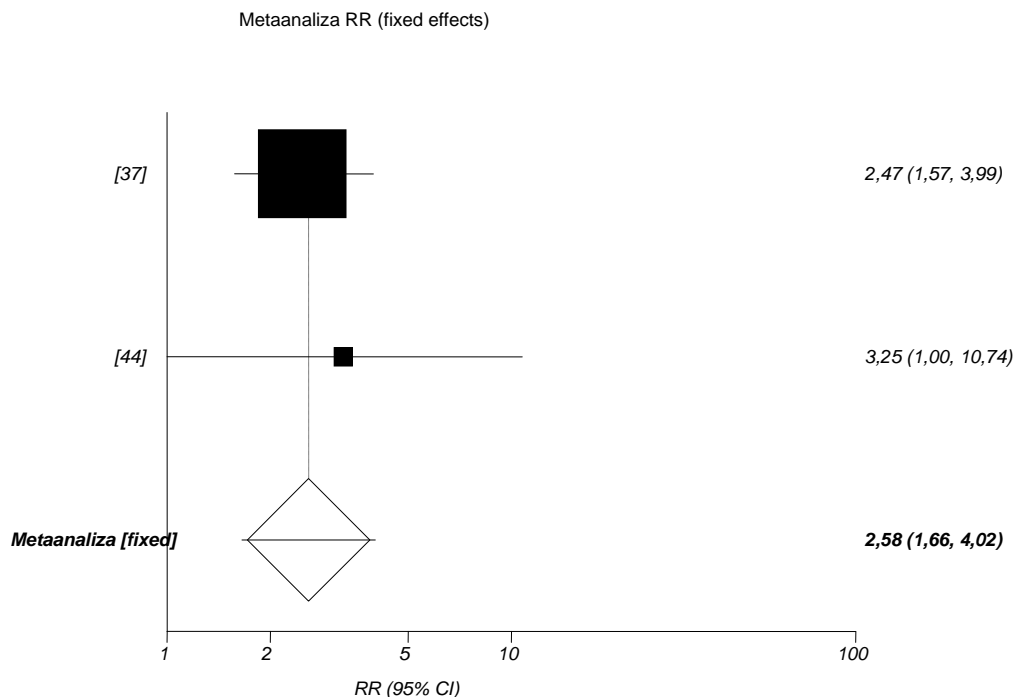
Wykres 88. Analiza profilu bezpieczeństwa gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [37], [44].



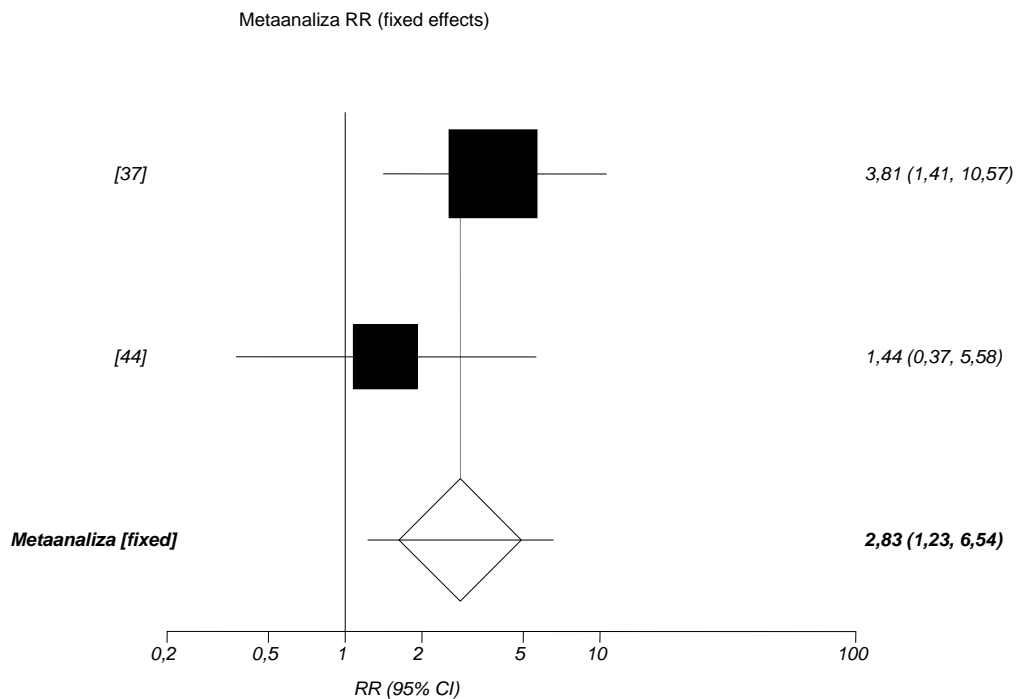
Wykres 89. Analiza profilu bezpieczeństwa gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych [37], [44].



Wykres 90. Analiza profilu bezpieczeństwa gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności [37], [44].



Wykres 91. Analiza profilu bezpieczeństwa gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy [37], [44].

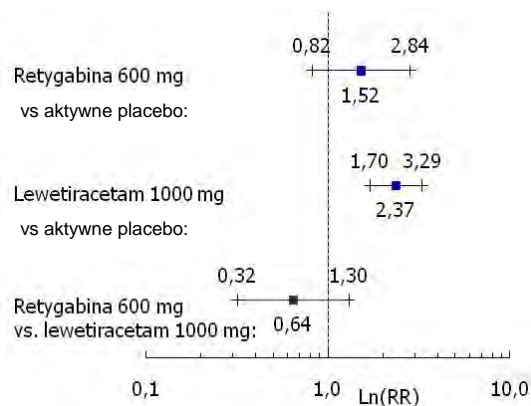


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

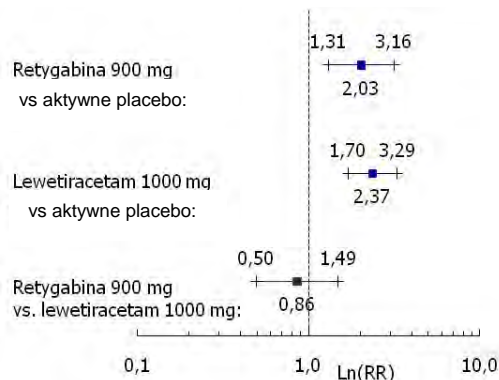
14.9.5. Retygabina vs lewetiracetam

14.9.5.1. Odsetek odpowiedzi, procent pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję częstości napadów

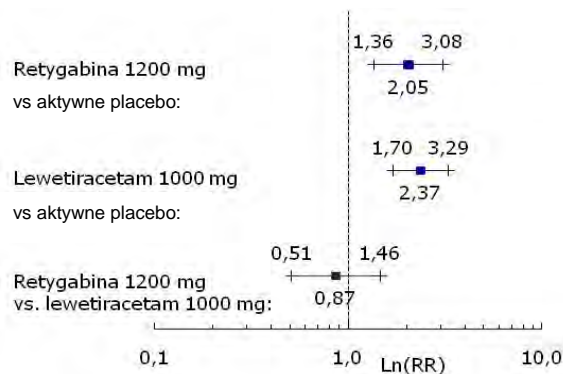
Wykres 92. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



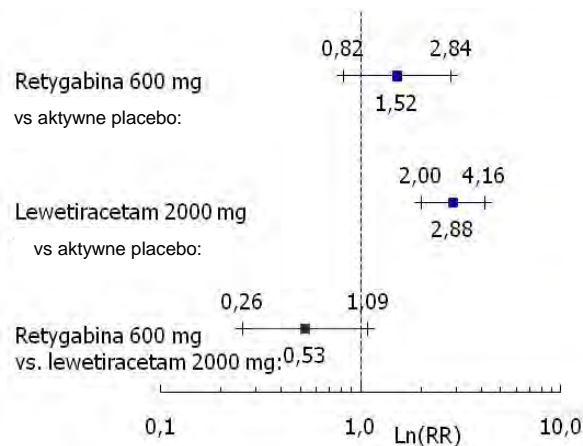
Wykres 93. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



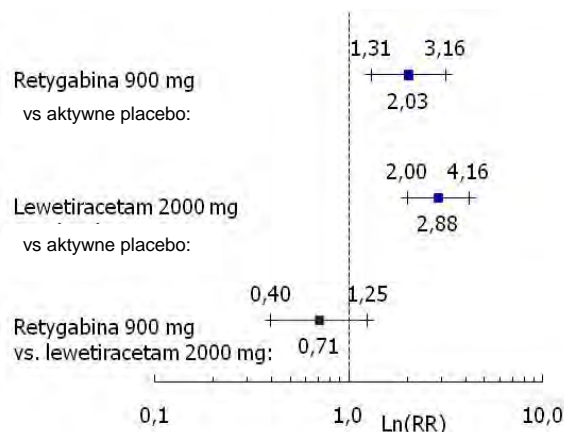
Wykres 94. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [53], [55], [58].



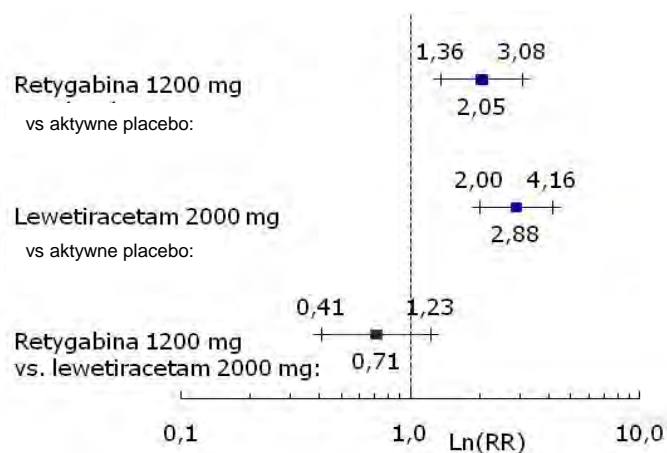
Wykres 95. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].



Wykres 96. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].

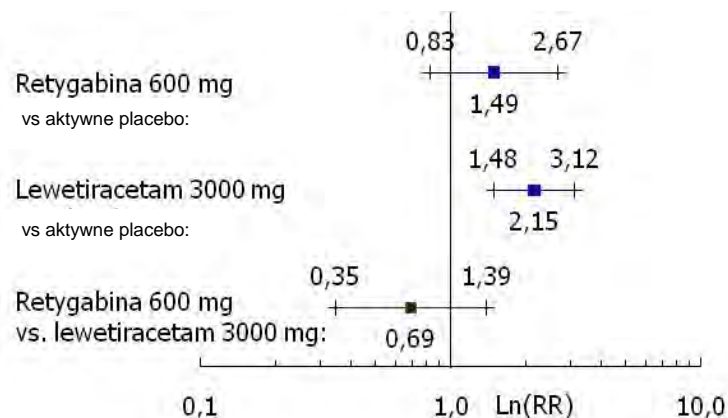


Wykres 97. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].

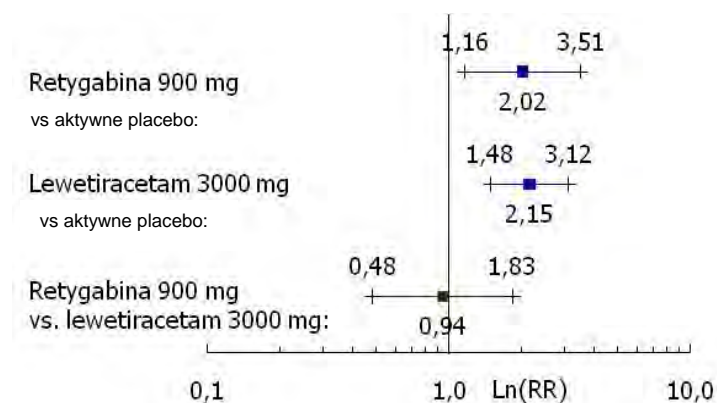


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

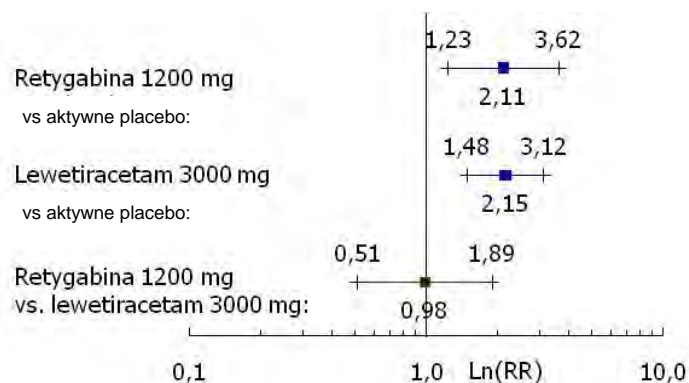
Wykres 98. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].



Wykres 99. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].



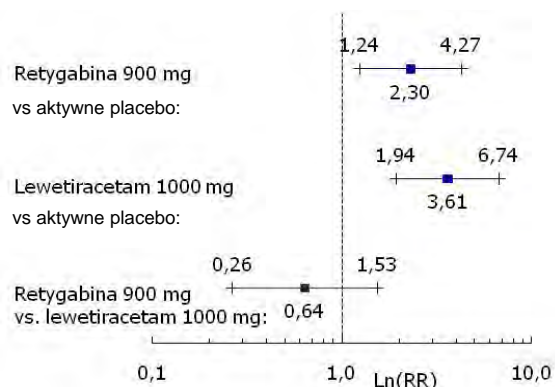
Wykres 100. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].



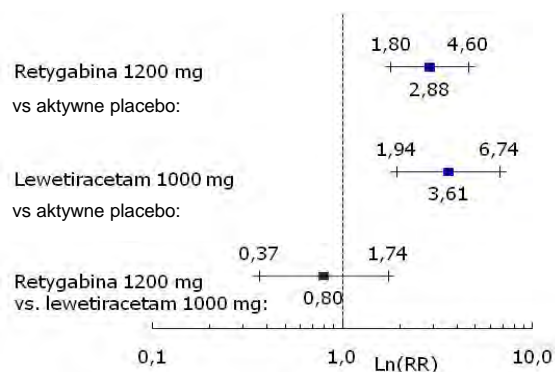
14.9.5.2. Odsetek odpowiedzi, czyli procent pacjentów osiągających co najmniej 75% redukcję częstości napadów

Wykres 101. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].

Wykres 102. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].

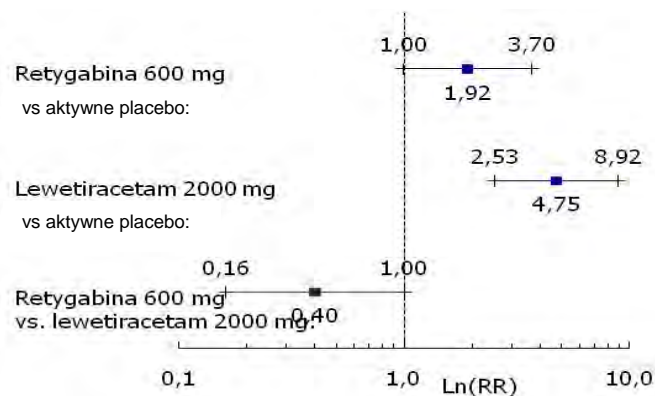


Wykres 103. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].

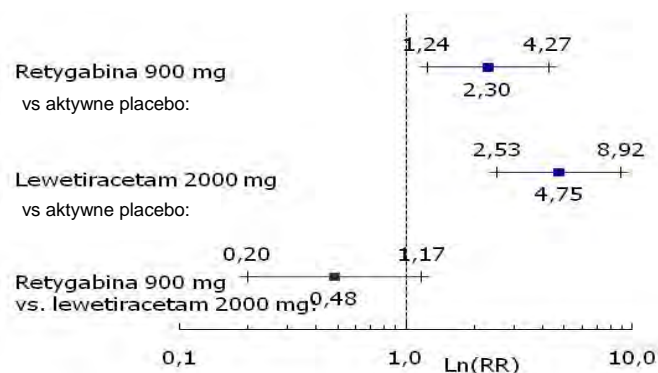


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

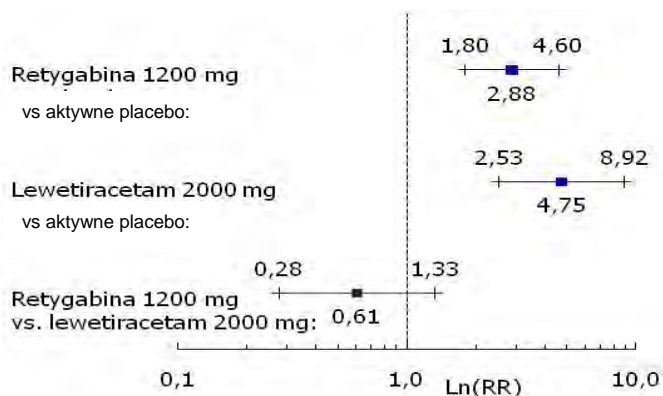
Wykres 104. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].



Wykres 105. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].

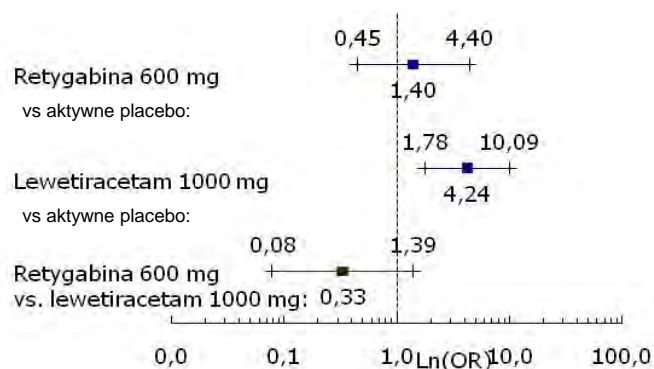


Wykres 106. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].

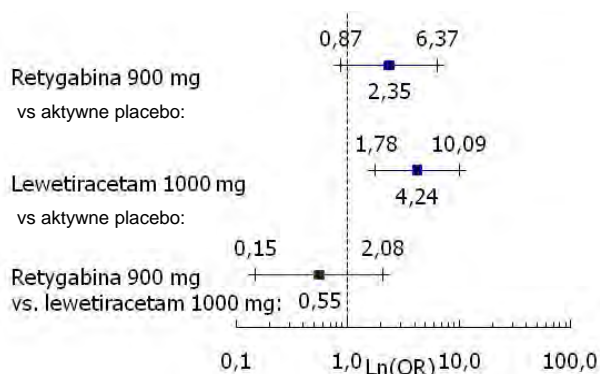


14.9.5.3. Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych

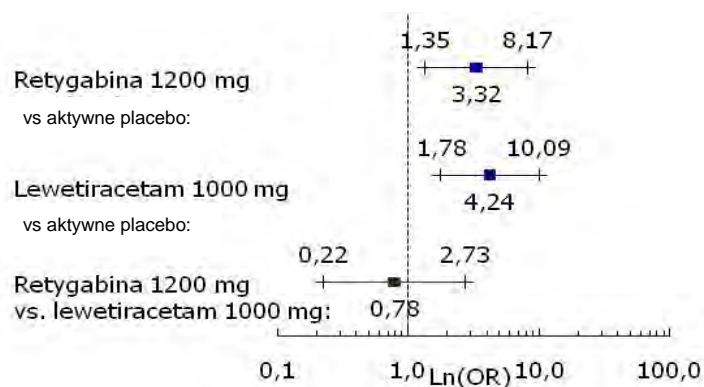
Wykres 107. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



Wykres 108. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].

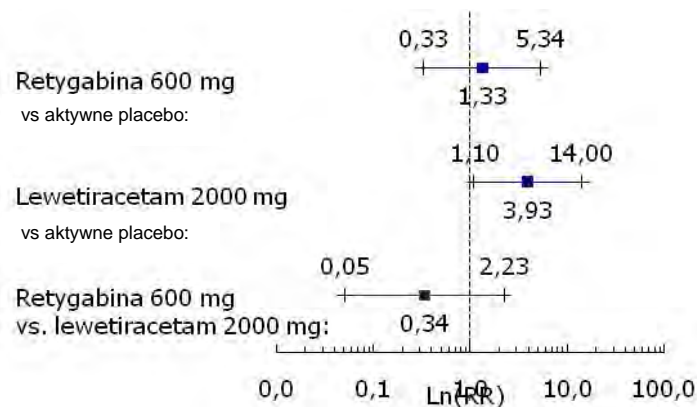


Wykres 109. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].

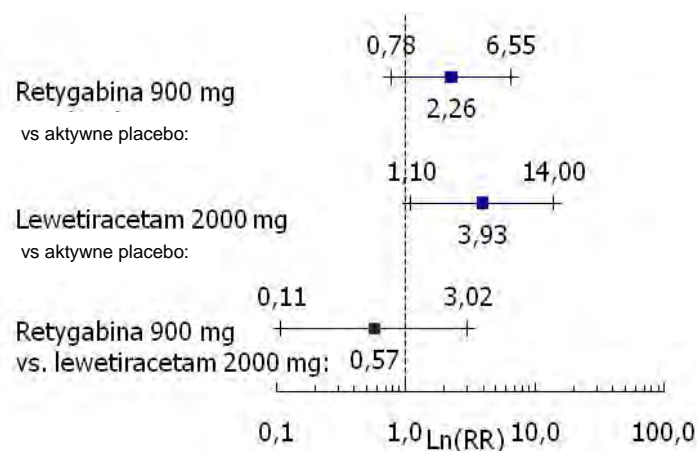


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

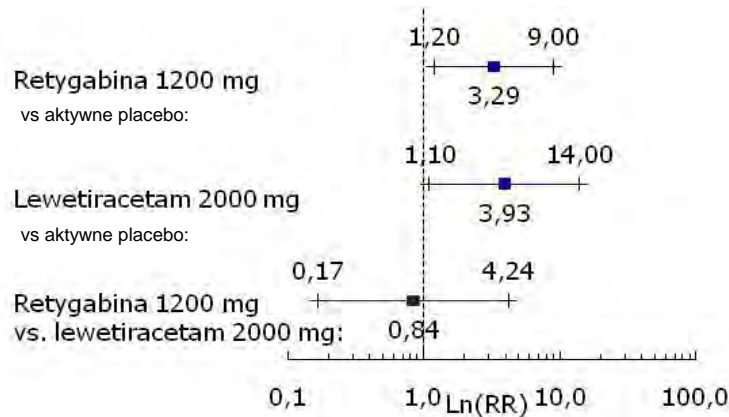
Wykres 110. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55].



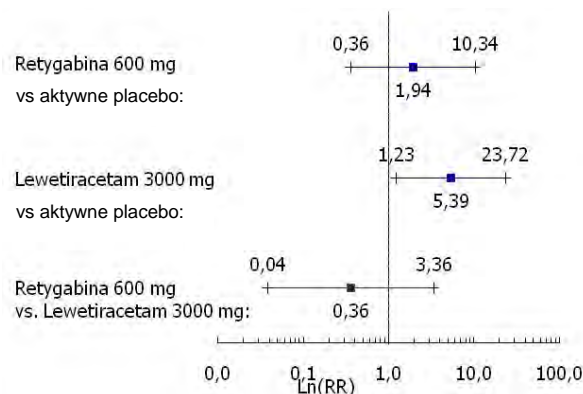
Wykres 111. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



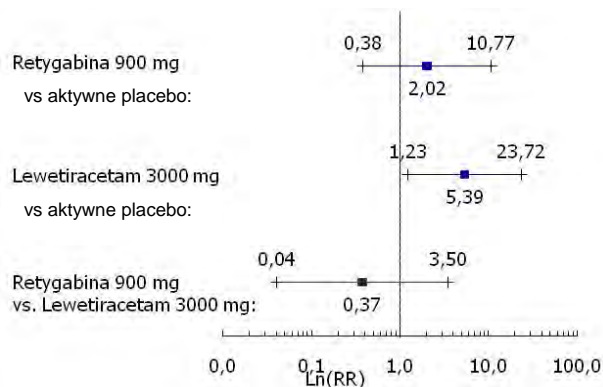
Wykres 112. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



Wykres 113. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].

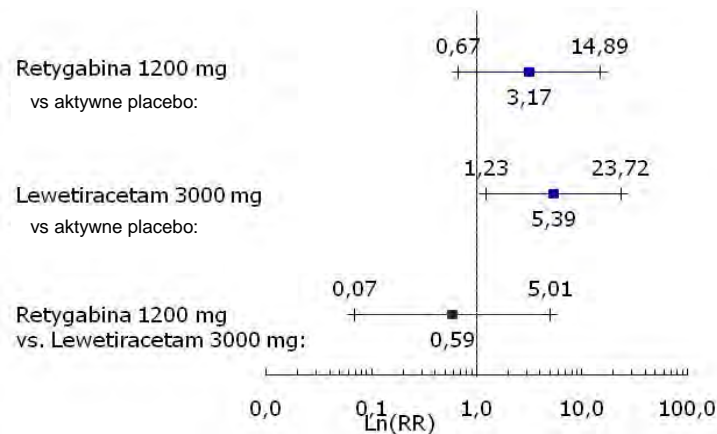


Wykres 114. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].



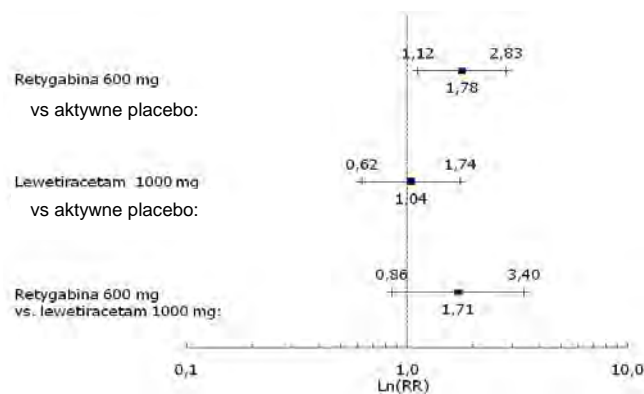
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 115. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [50].

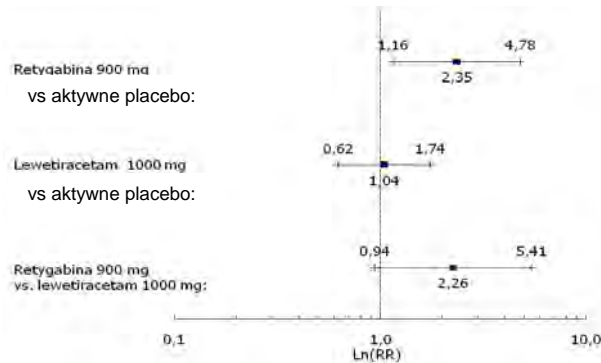


14.9.5.4. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych

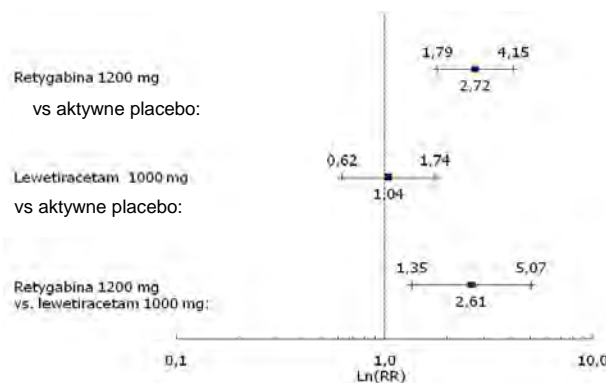
Wykres 116. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



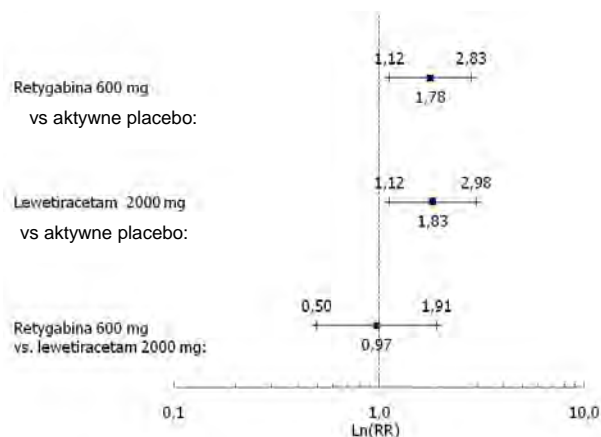
Wykres 117. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



Wykres 118. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].

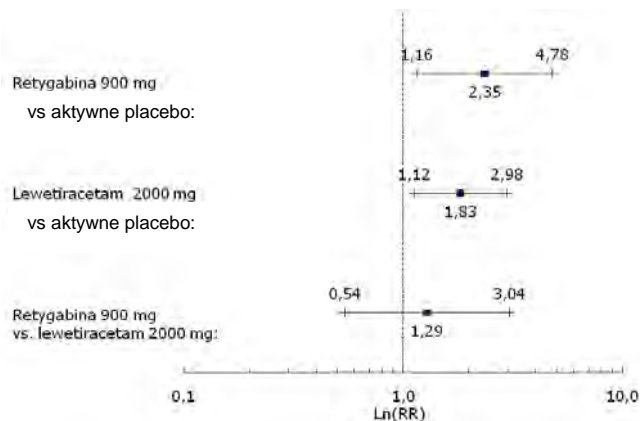


Wykres 119. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55].

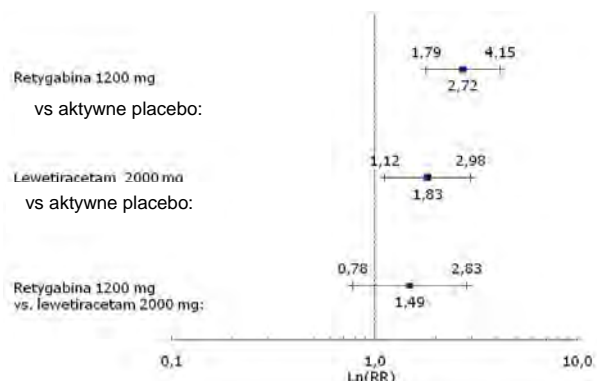


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

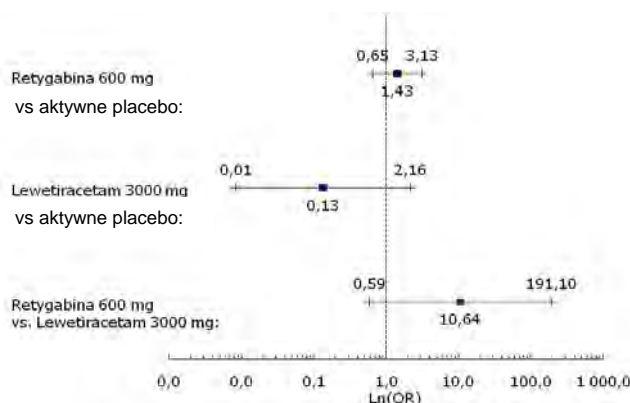
Wykres 120. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55].



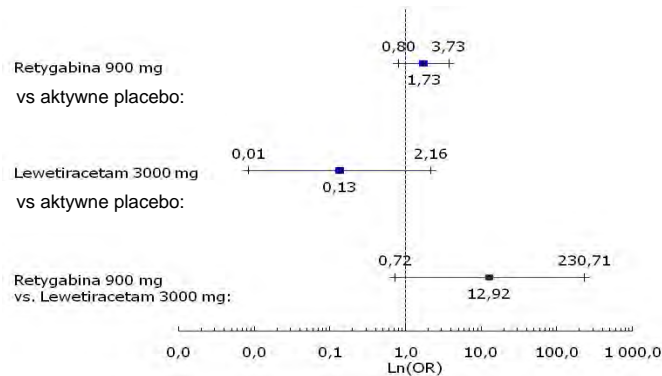
Wykres 121. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [53], [55].



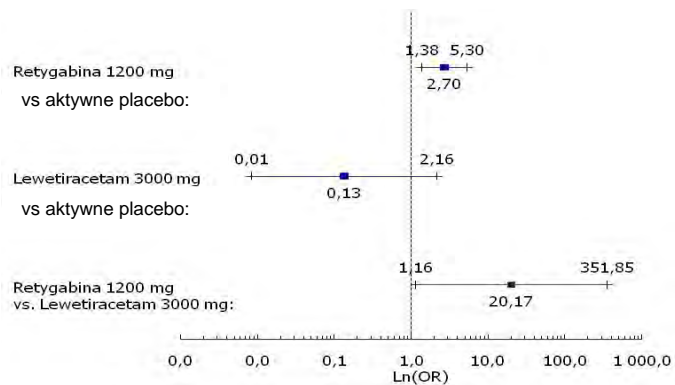
Wykres 122. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].



Wykres 123. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].



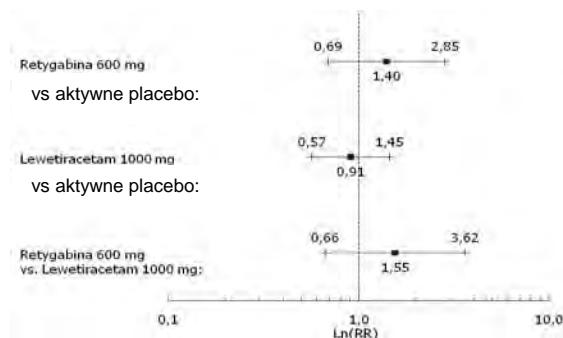
Wykres 124. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)-ryzyko względne rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].



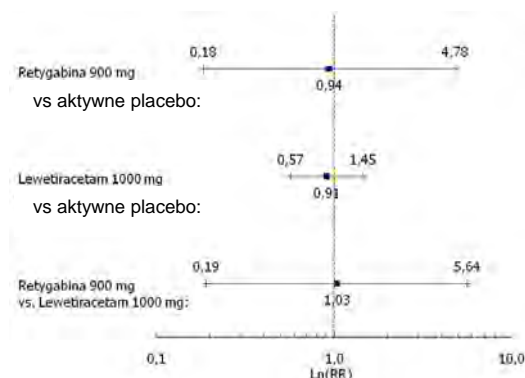
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.9.5.5. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych

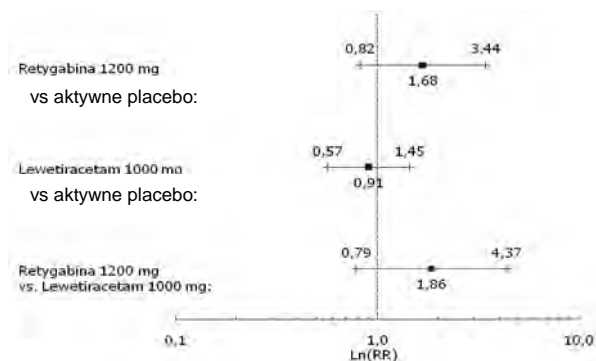
Wykres 125. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetyracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



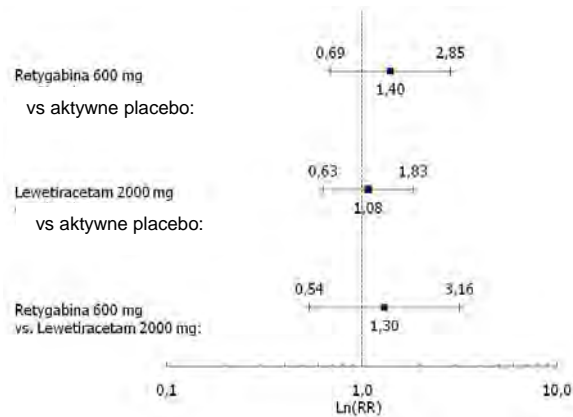
Wykres 126. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetyracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



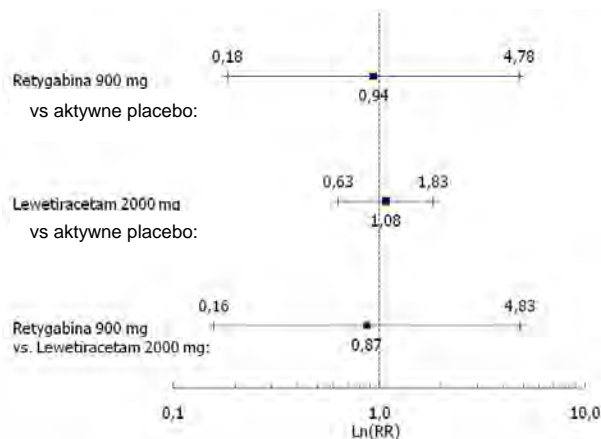
Wykres 127. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetyracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [53], [55], [58].



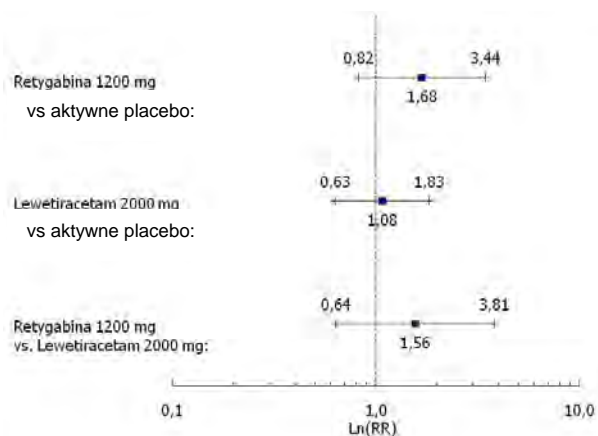
Wykres 128. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [53].



Wykres 129. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [53].

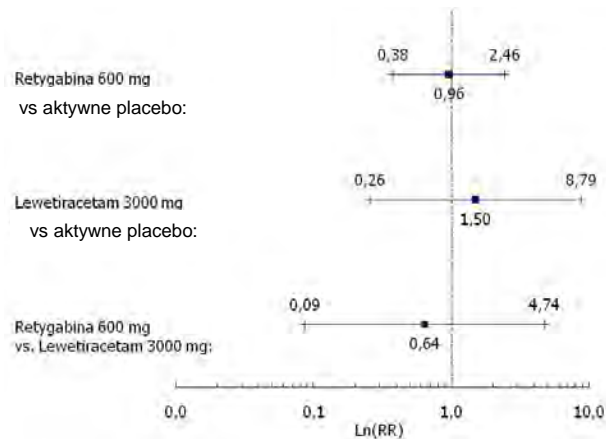


Wykres 130. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [53].

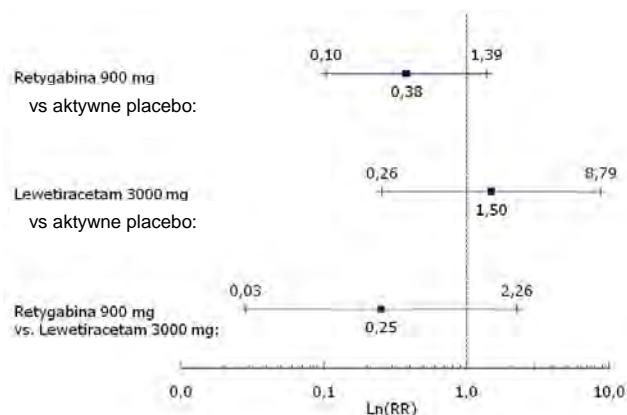


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

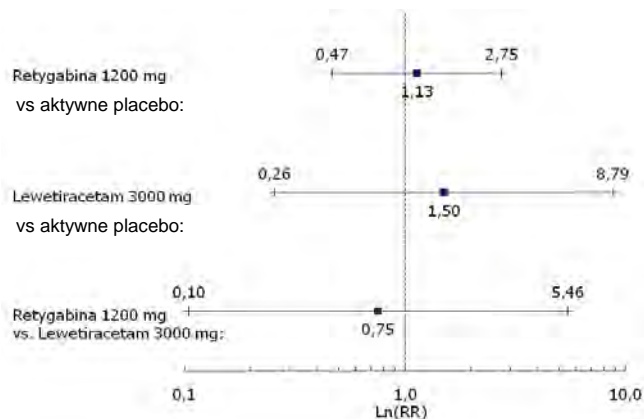
Wykres 131. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetyracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50].



Wykres 132. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetyracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].

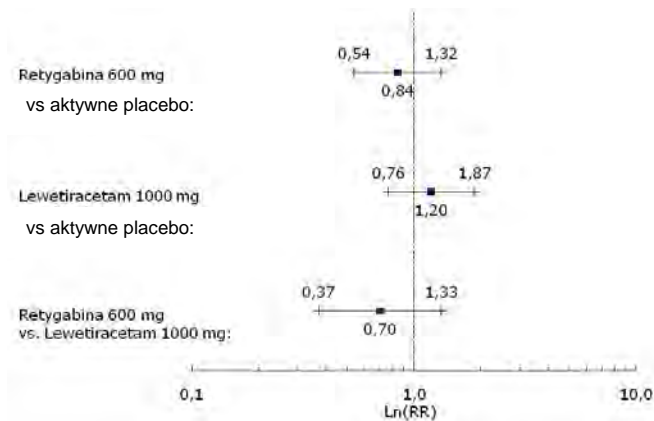


Wykres 133. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetyracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].

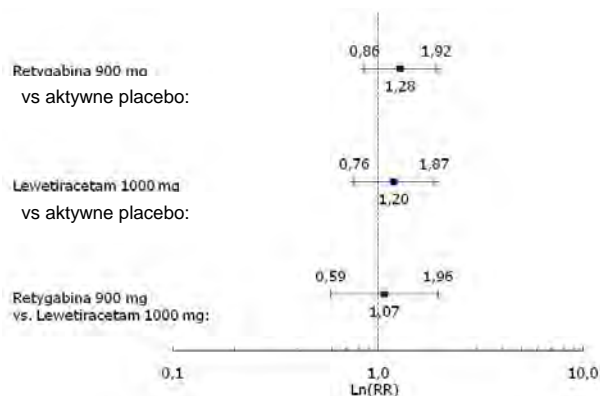


14.9.5.6. Ból głowy

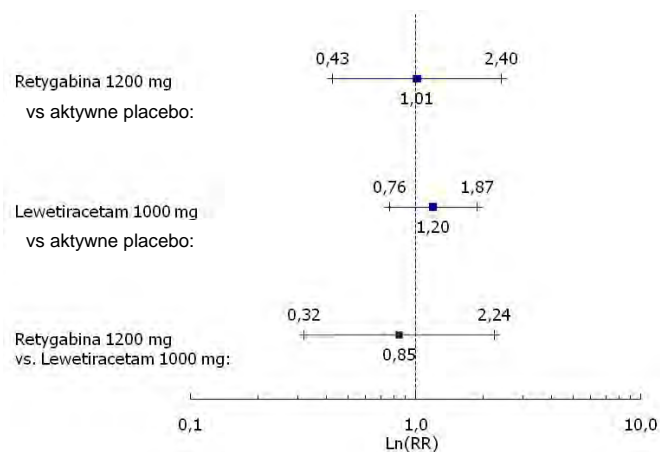
Wykres 134. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [58].



Wykres 135. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [53], [58].

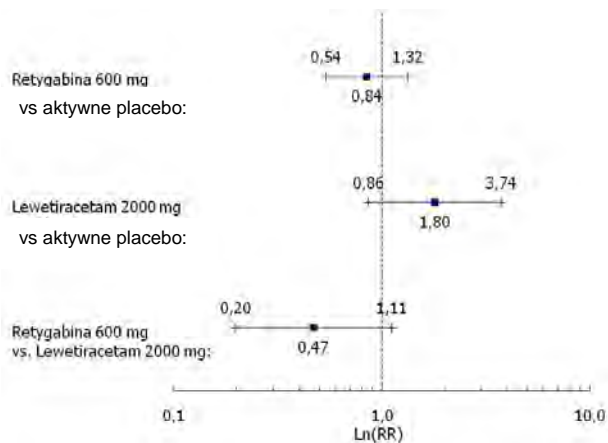


Wykres 136. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [53], [58].

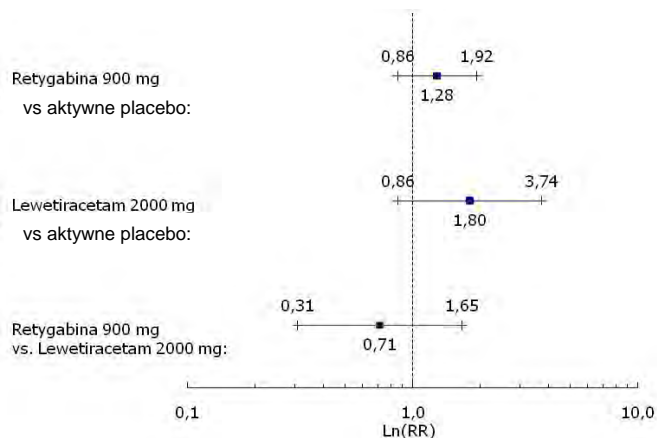


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

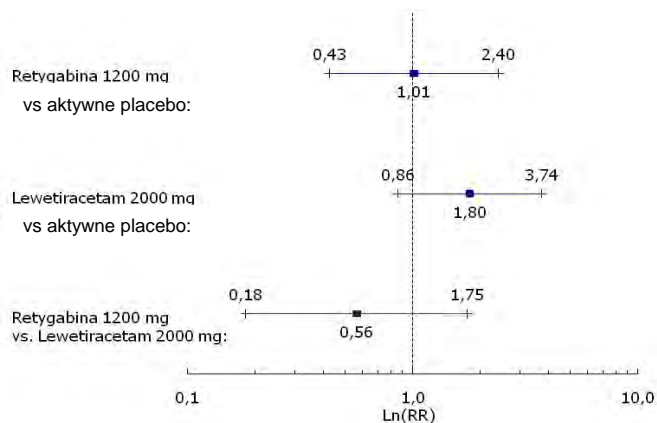
Wykres 137. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].



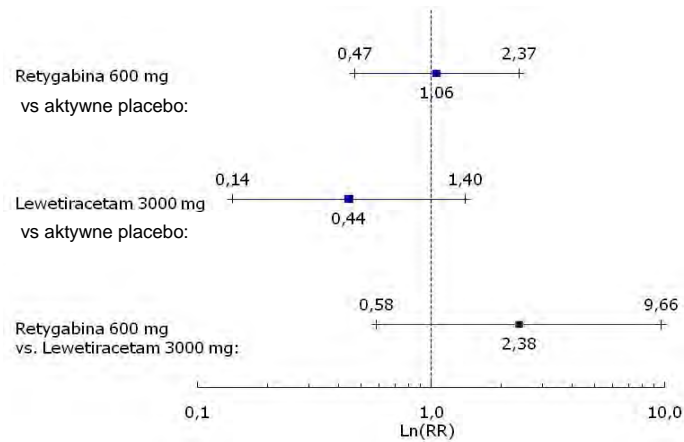
Wykres 138. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].



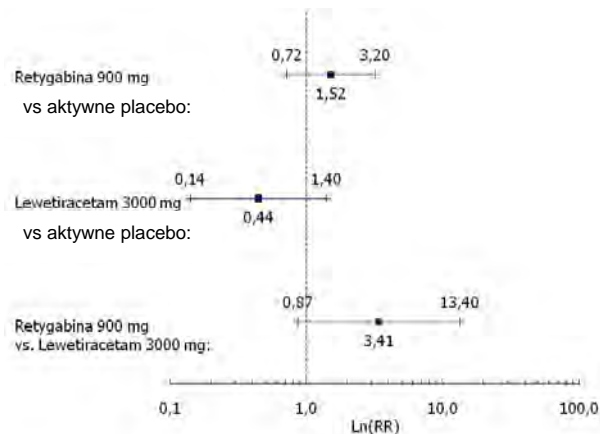
Wykres 139. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [55].



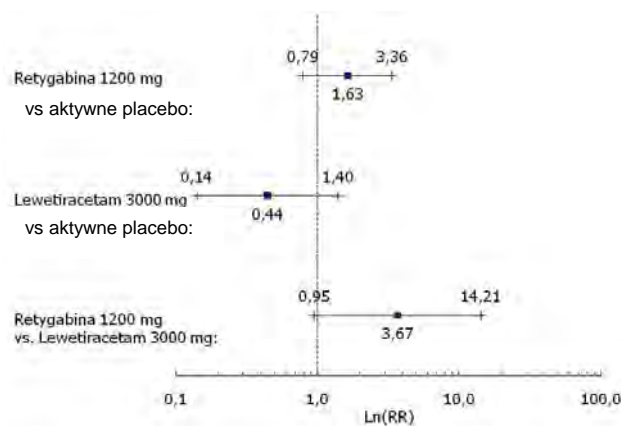
Wykres 140. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].



Wykres 141. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].



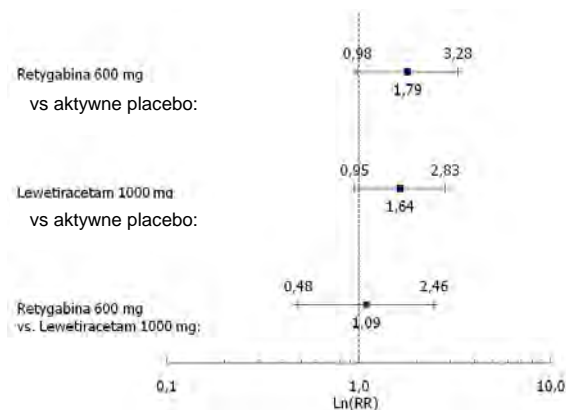
Wykres 142. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia bólu głowy badanie 205 [3] vs badanie [50] vs badanie [50].



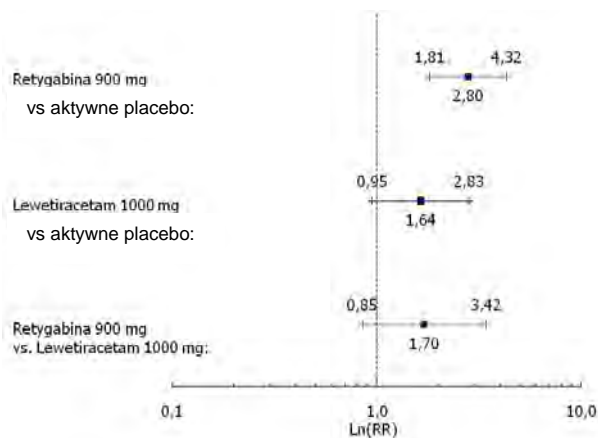
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.9.5.7. Senność

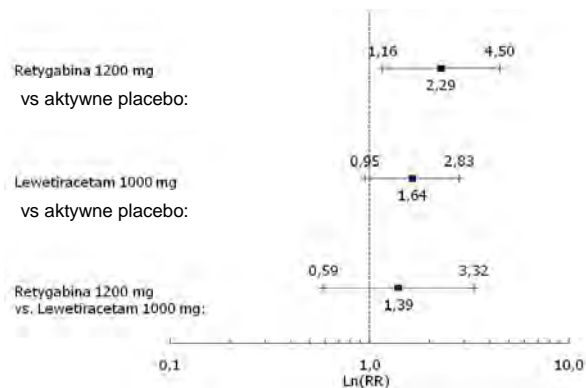
Wykres 143. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [55], [58].



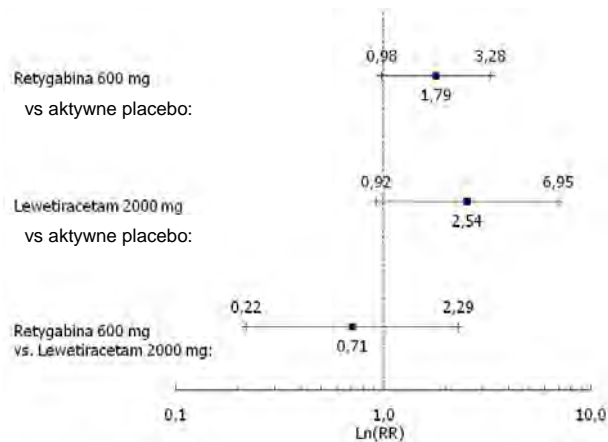
Wykres 144. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [55], [58].



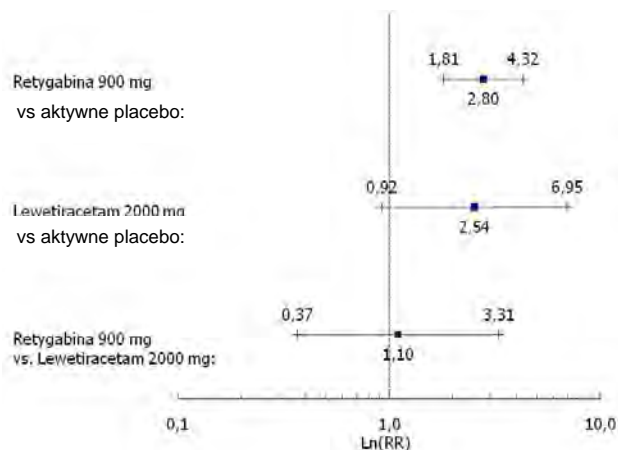
Wykres 145. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [55], [58].



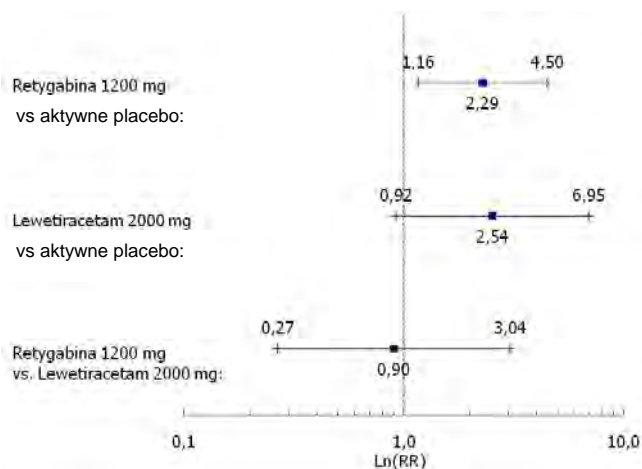
Wykres 146. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].



Wykres 147. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].

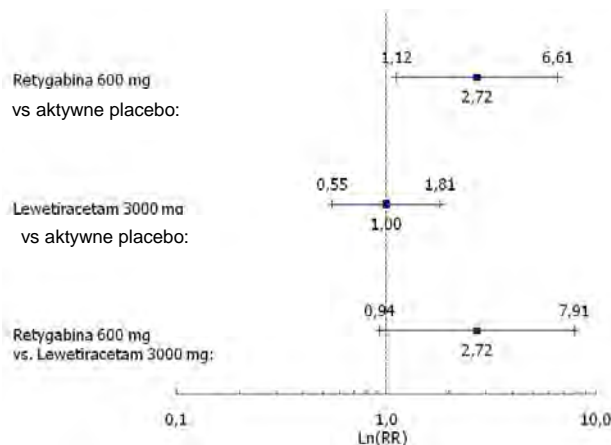


Wykres 148. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [55].

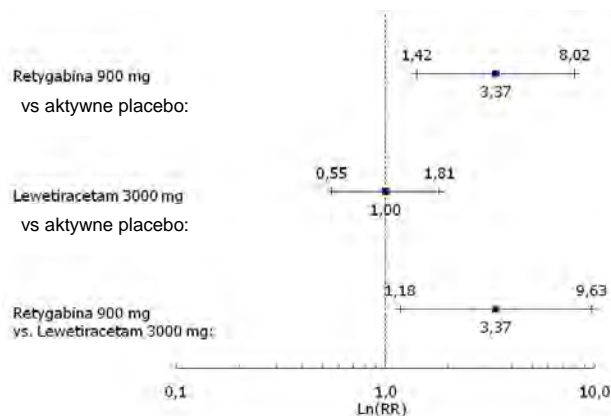


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

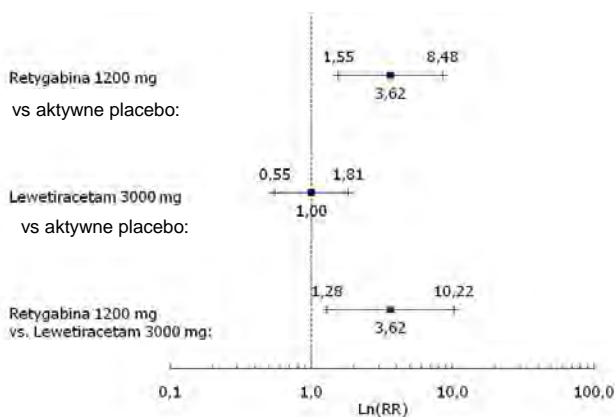
Wykres 149. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności badanie 205 [3] vs badanie [50].



Wykres 150. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności badanie 205 [3] vs badanie [50].

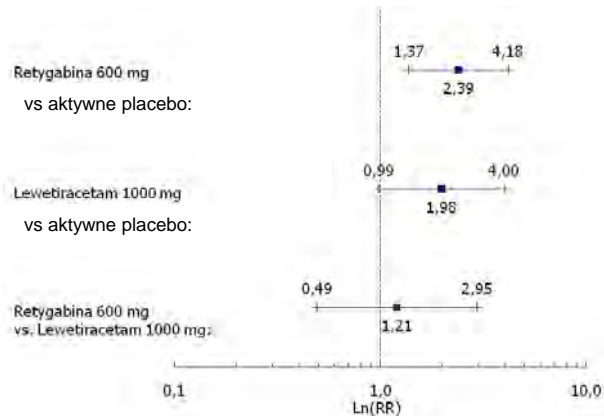


Wykres 151. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia senności badanie 205 [3] vs badanie [50].

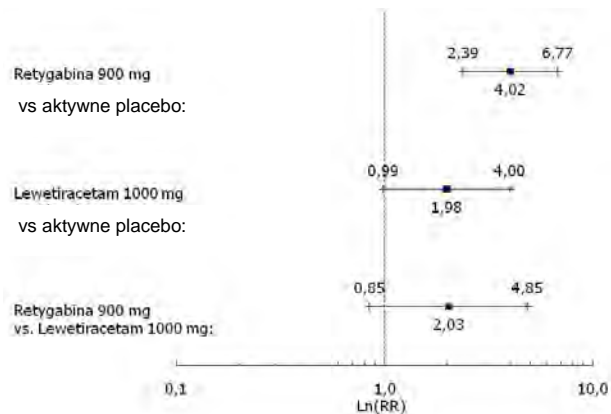


14.9.5.8. Zawroty głowy

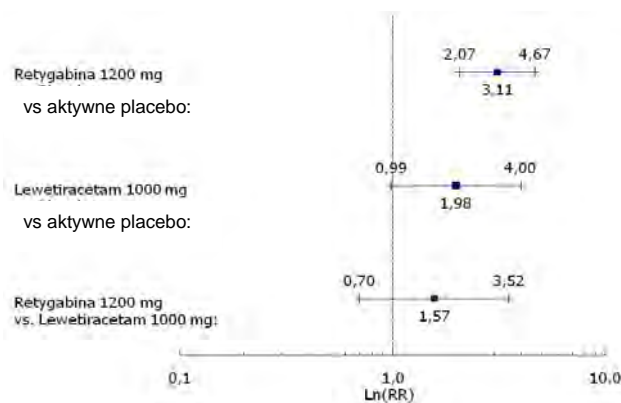
Wykres 152. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [55], [58].



Wykres 153. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs metaanaliza badań [55], [58].

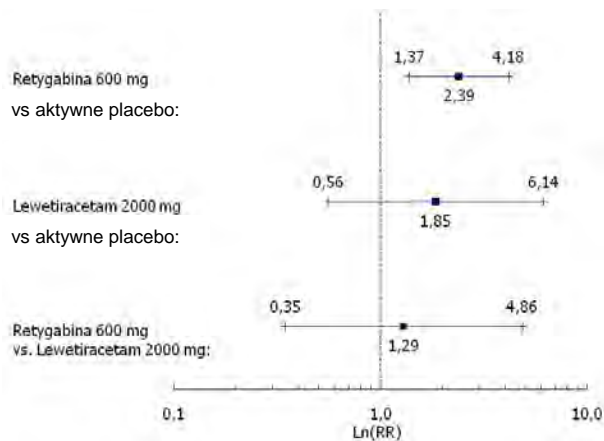


Wykres 154. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs metaanaliza badań [55], [58].

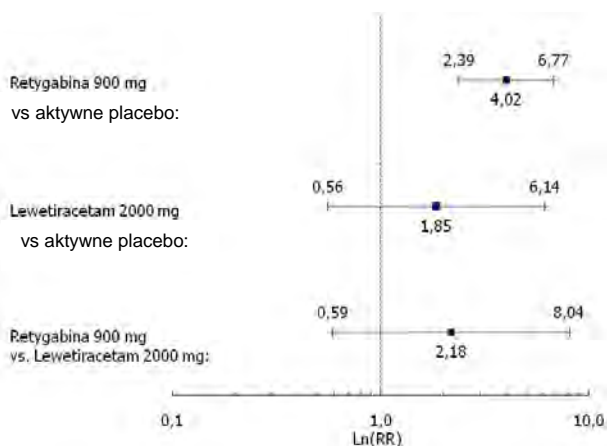


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

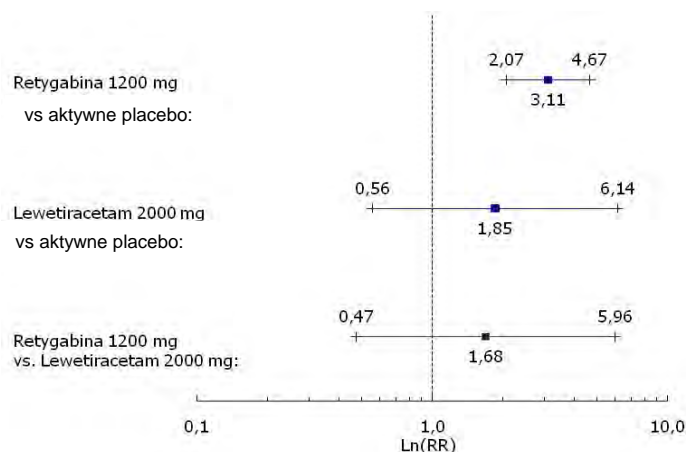
Wykres 155. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].



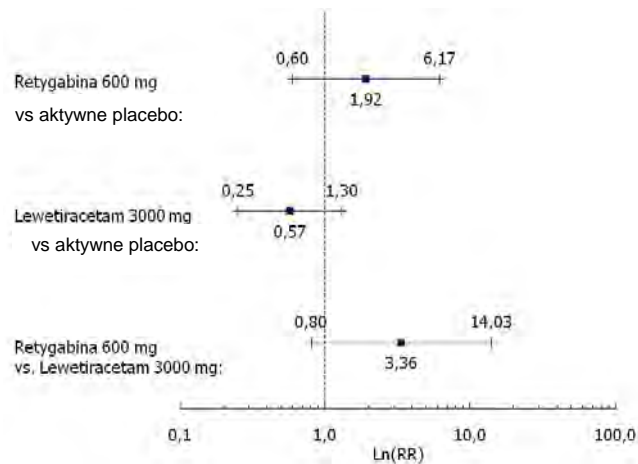
Wykres 156. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [55].



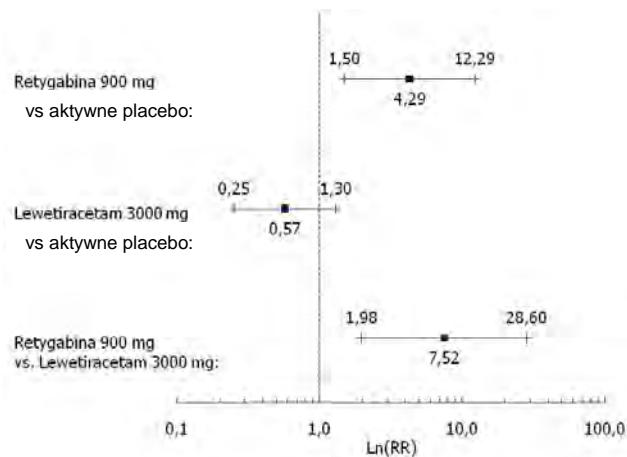
Wykres 157. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 2000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [55].



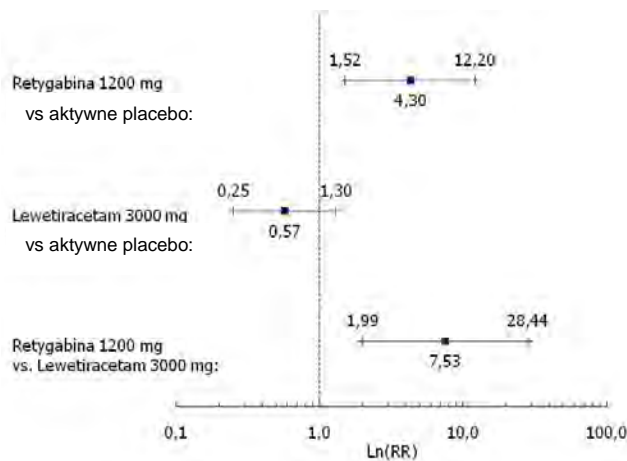
Wykres 158. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy badanie 205 [3] vs badanie [50].



Wykres 159. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy badanie 205 [3] vs badanie [50].



Wykres 160. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lewetiracetamu 3000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ryzyko względne wystąpienia zawrotów głowy badanie 205 [3] vs badanie [50].



Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

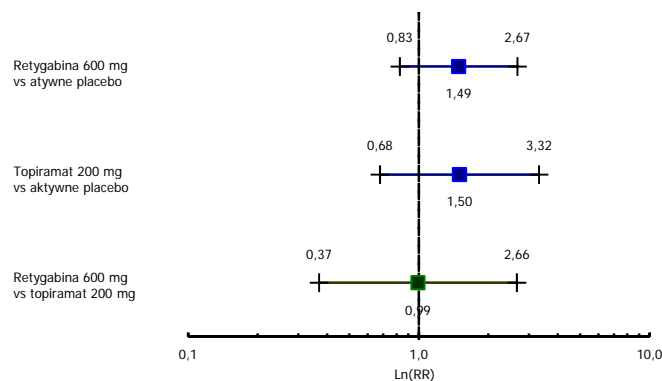
14.9.6. Lamotrygina vs aktywne placebo

Nie przeprowadzono porównania między retygabiną a lamotryginą, ani metaanalizy wyników porównania lamotryginy z aktywnym placebo.

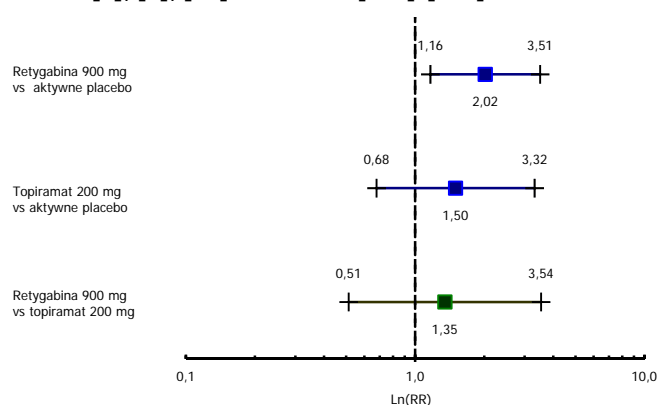
14.9.7. Retygabina vs topiramát

14.9.7.1. Odsetek odpowiedzi, czyli 50% redukcja częstości napadów

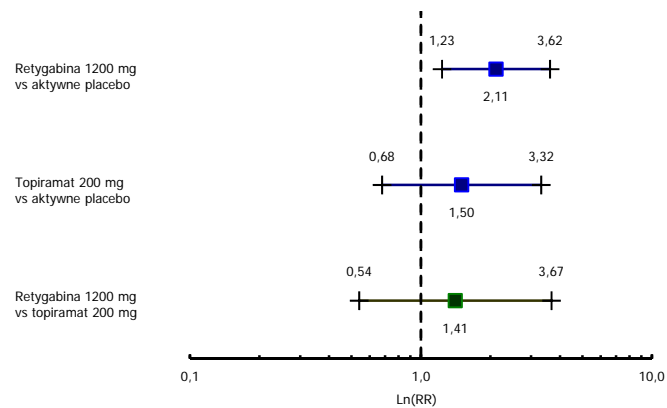
Wykres 161. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs badanie [113]-[114].



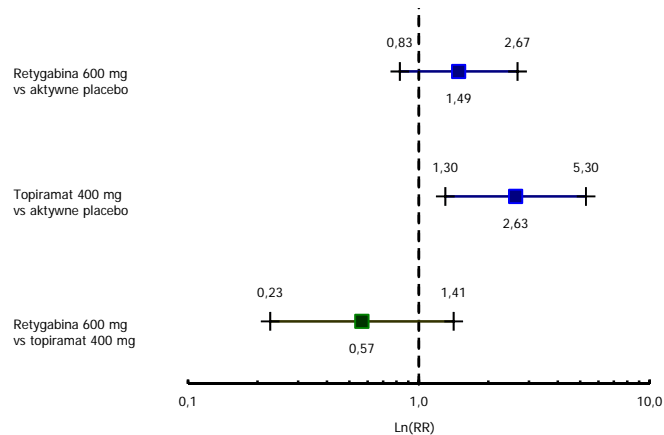
Wykres 162. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [113]-[114].



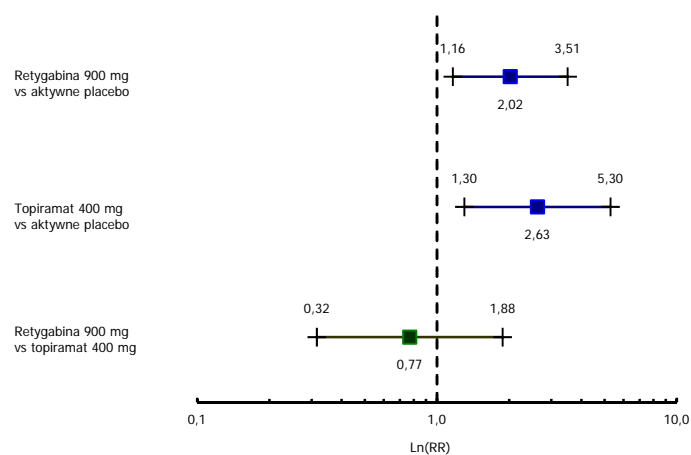
Wykres 163. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [113]-[114].



Wykres 164. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs badanie [113]-[114].

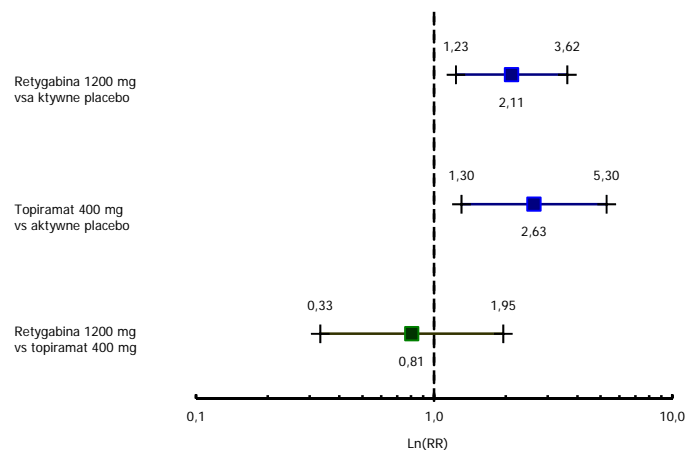


Wykres 165. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [113]-[114].

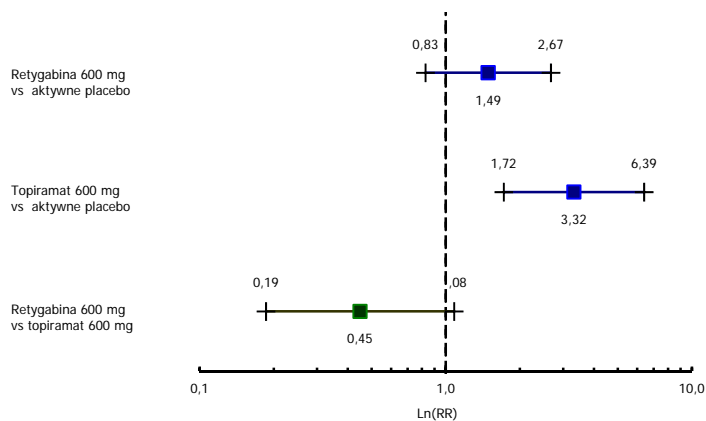


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

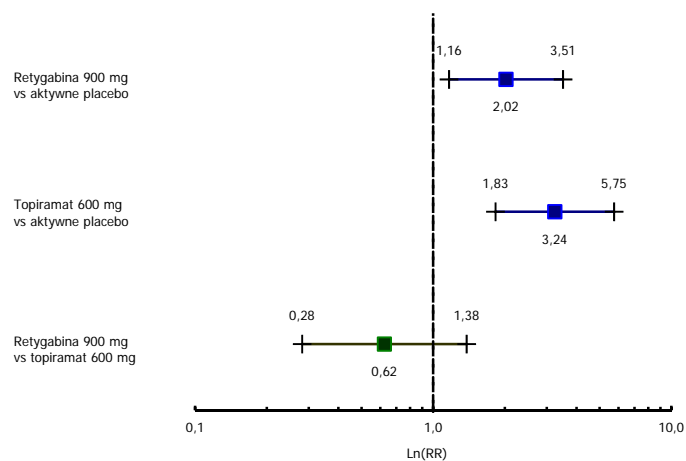
Wykres 166. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [113]-[114].



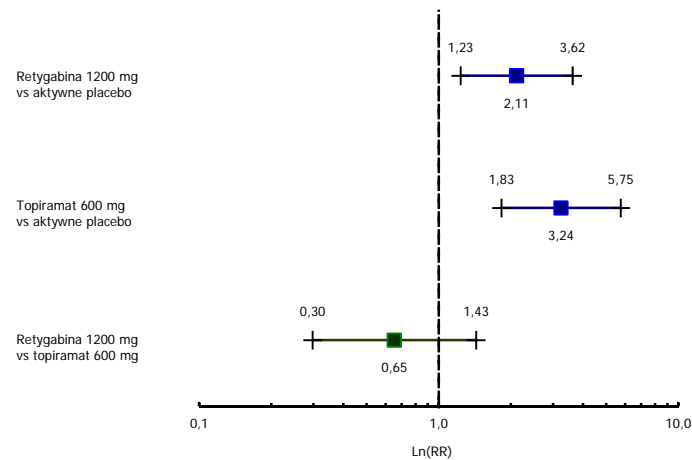
Wykres 167. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



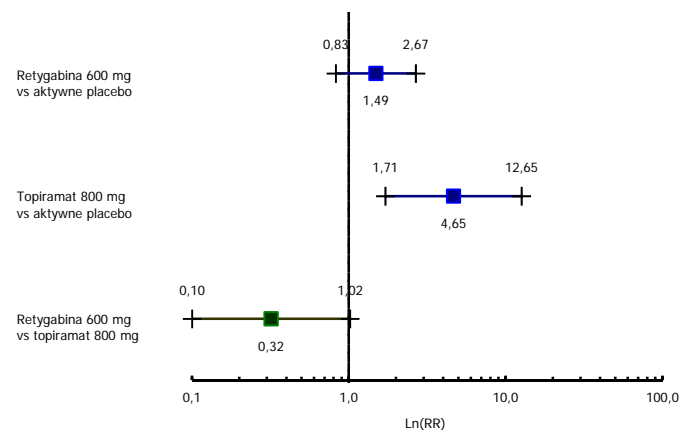
Wykres 168. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



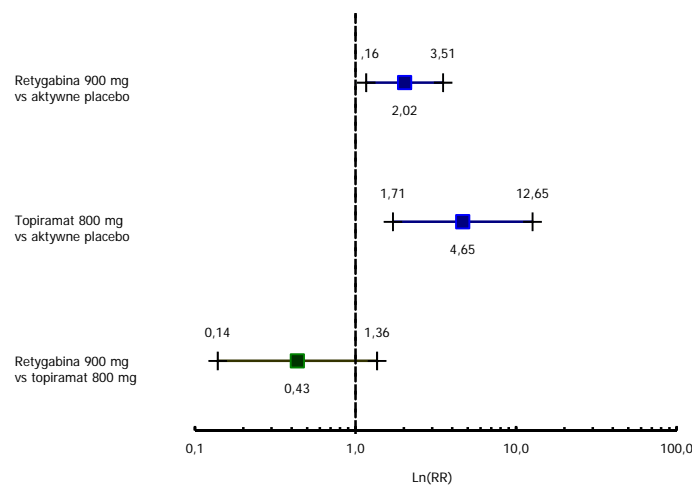
Wykres 169. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



Wykres 170. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs badanie [118]-[119].

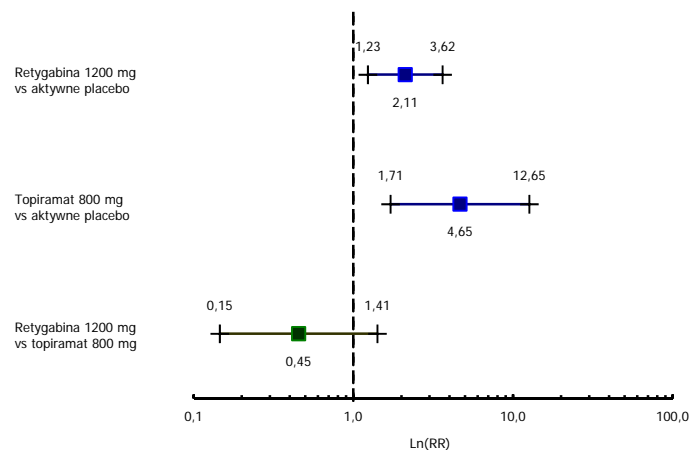


Wykres 171. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [118]-[119].

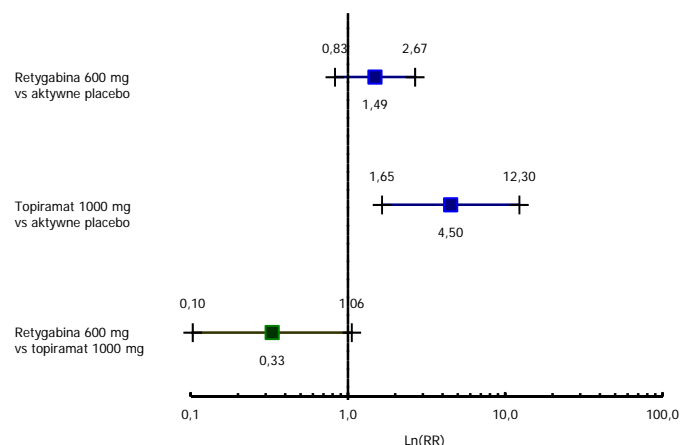


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

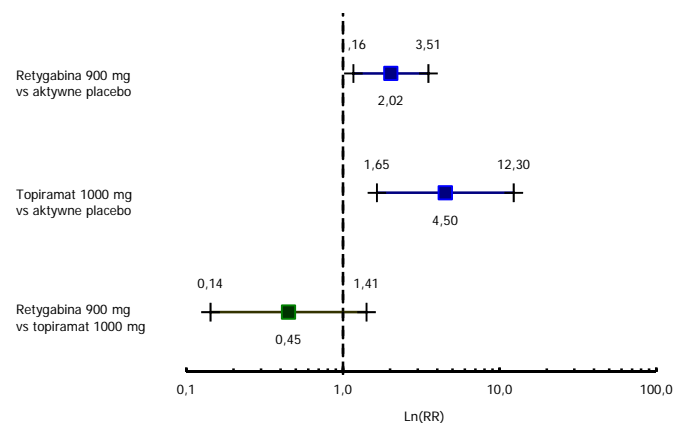
Wykres 172. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [118]-[119].



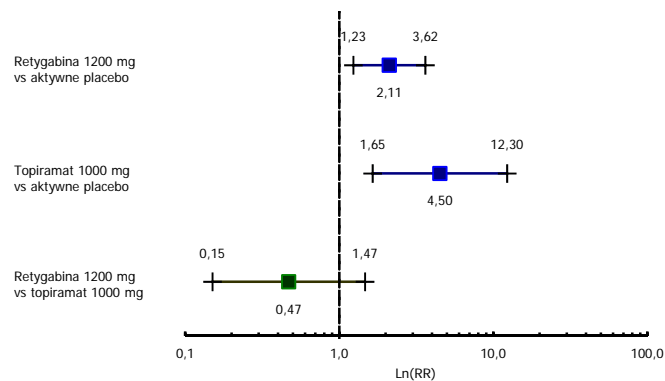
Wykres 173. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [3], [15] vs badanie [118]-[119].



Wykres 174. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [118]-[119].

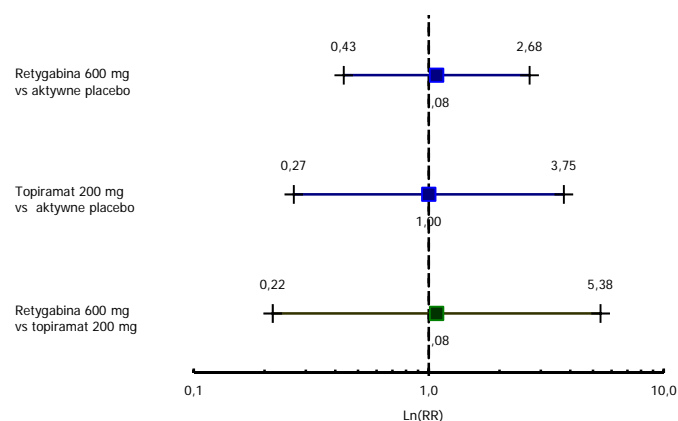


Wykres 175. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [2], [3], [15] vs badanie [118]-[119].

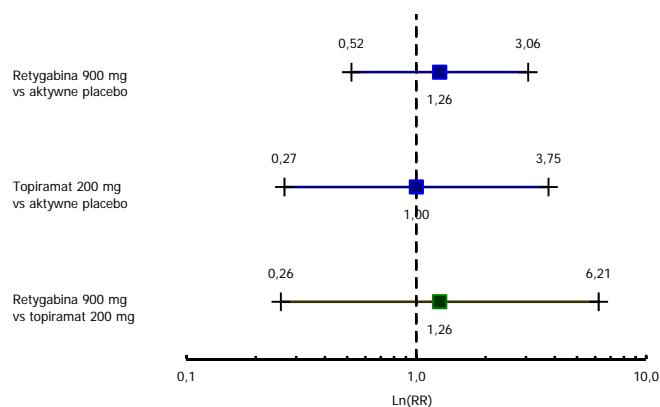


14.9.7.2. Odsetek odpowiedzi, czyli 75% redukcja częstości napadów

Wykres 176. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].

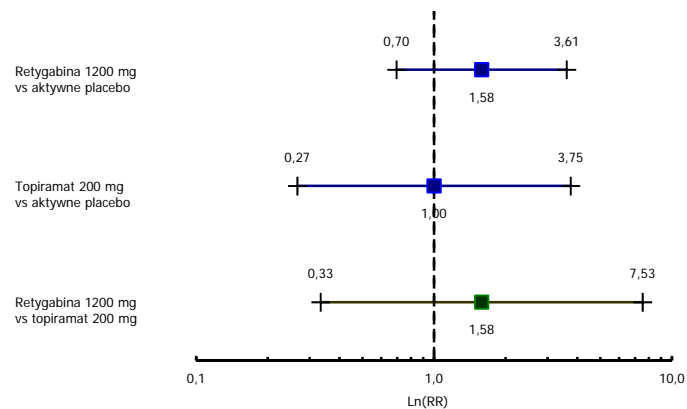


Wykres 177. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].

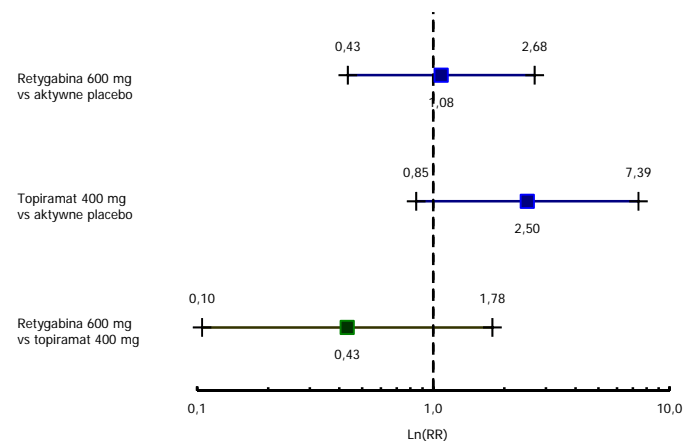


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

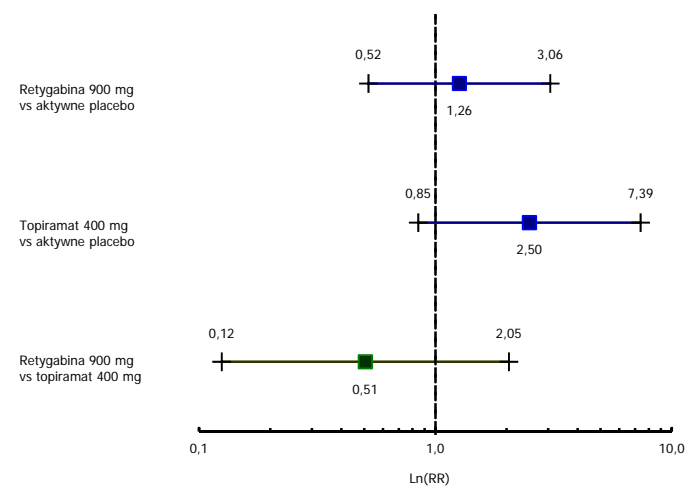
Wykres 178. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].



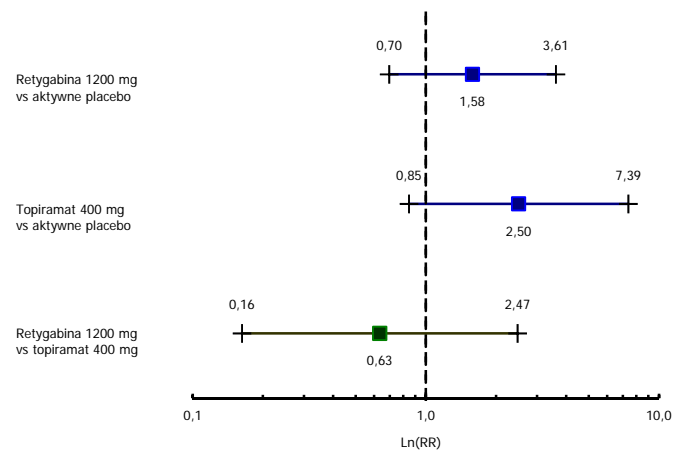
Wykres 179. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].



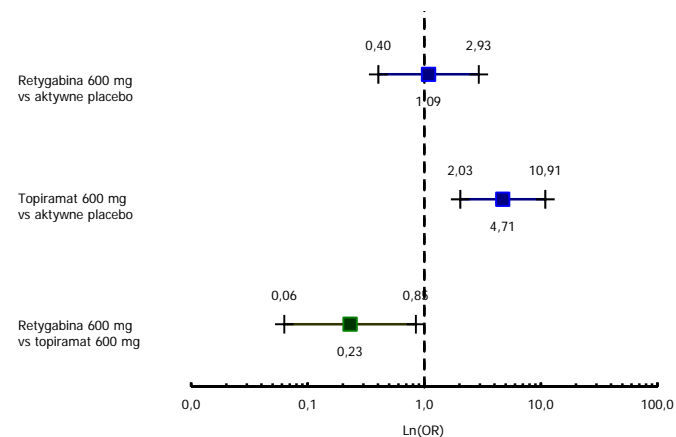
Wykres 180. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].



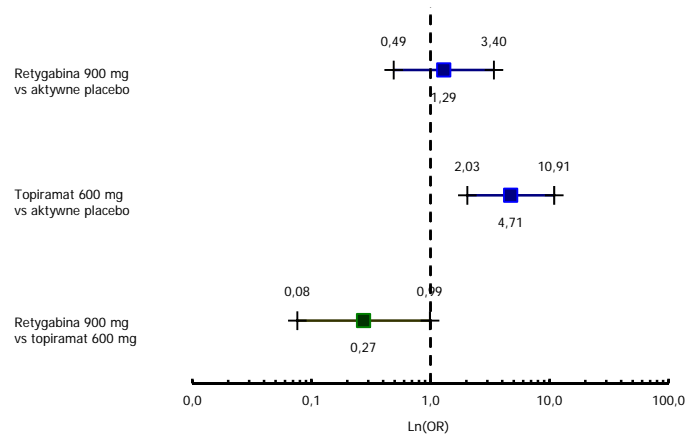
Wykres 181. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [113]-[114].



Wykres 182. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].

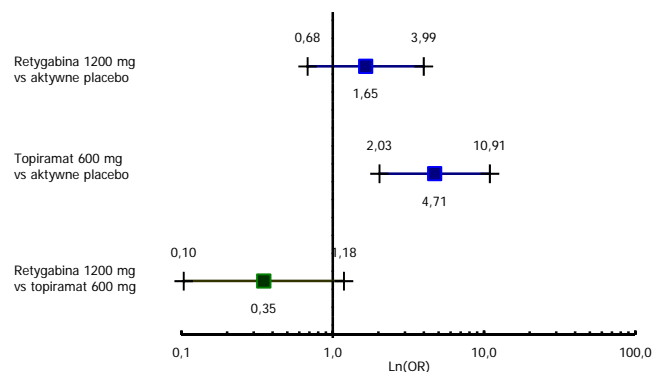


Wykres 183. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].

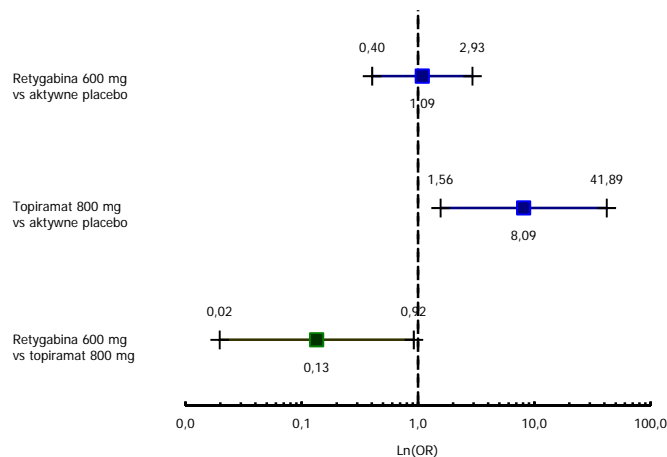


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

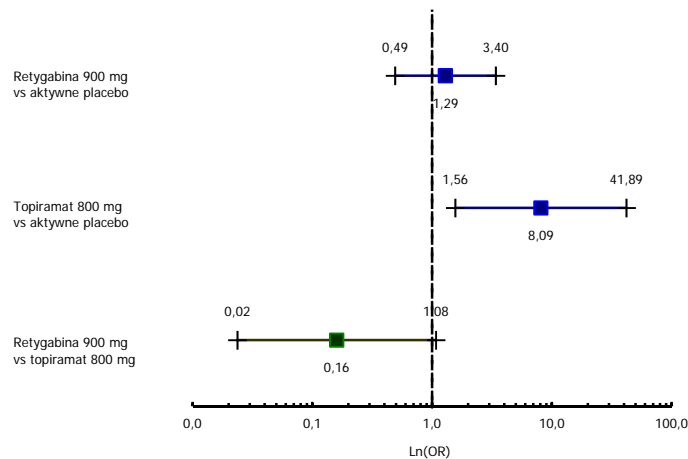
Wykres 184. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



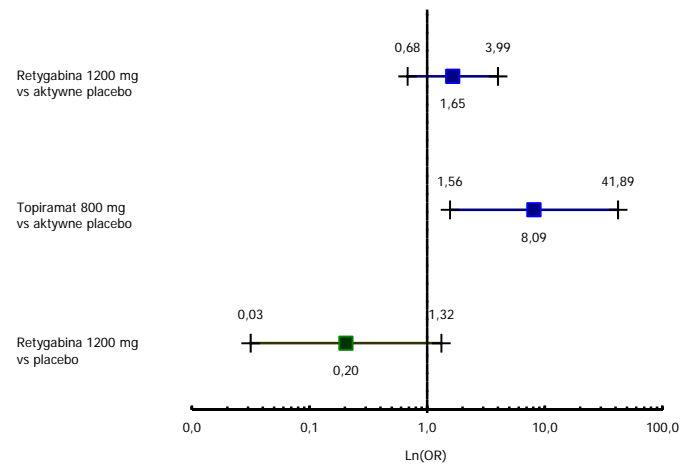
Wykres 185. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].



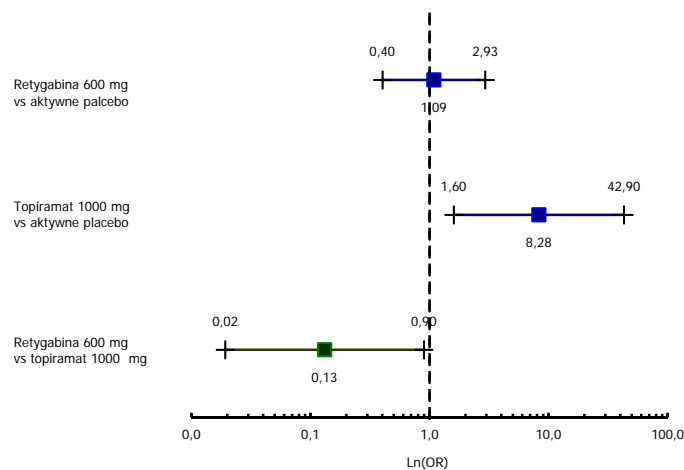
Wykres 186. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].



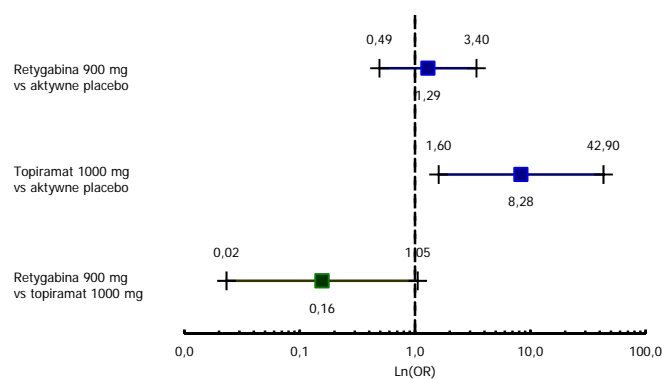
Wykres 187. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].



Wykres 188. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].

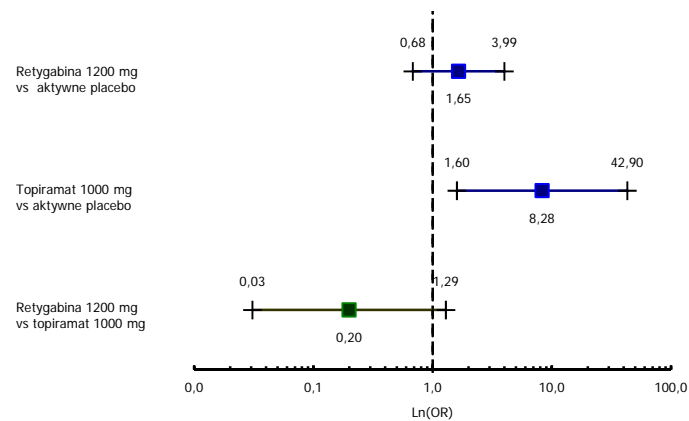


Wykres 189. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].



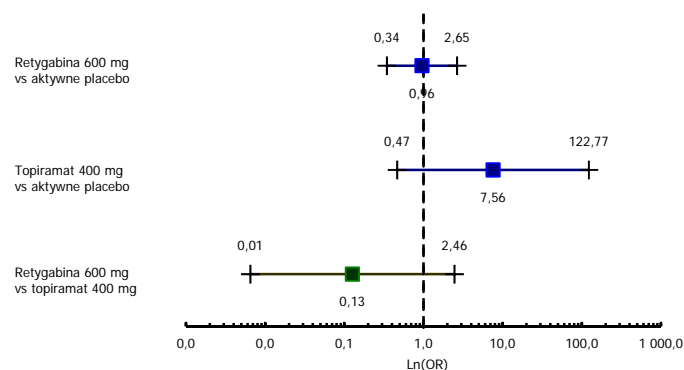
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 190. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi badanie 205 [15] vs badanie [118]-[119].

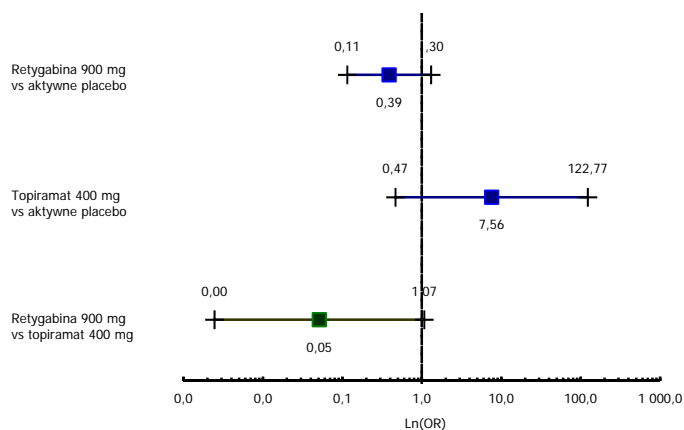


14.9.7.3. Wystąpienie poważnych działań niepożądanych

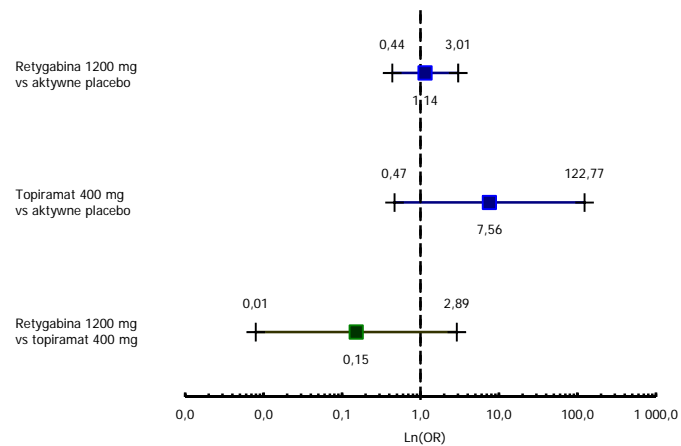
Wykres 191. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



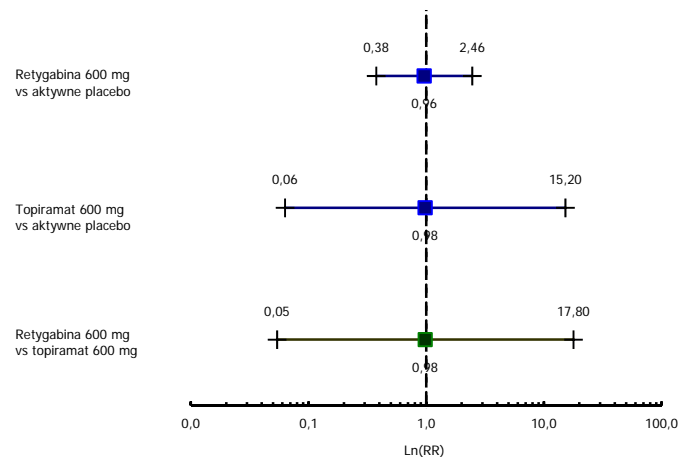
Wykres 192. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



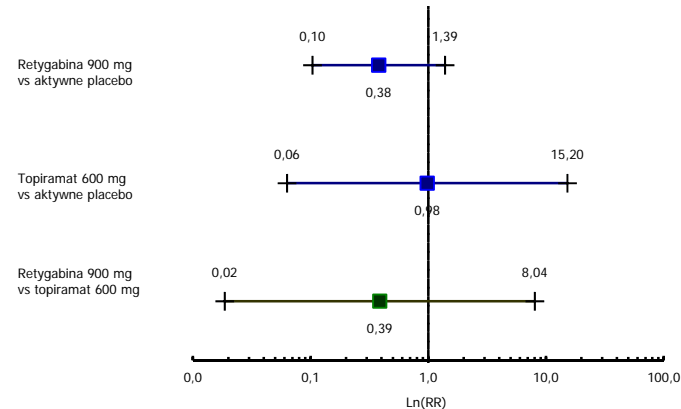
Wykres 193. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



Wykres 194. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

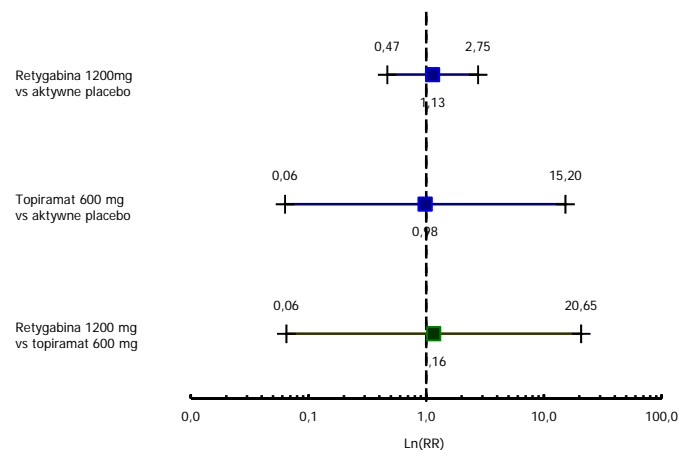


Wykres 195. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

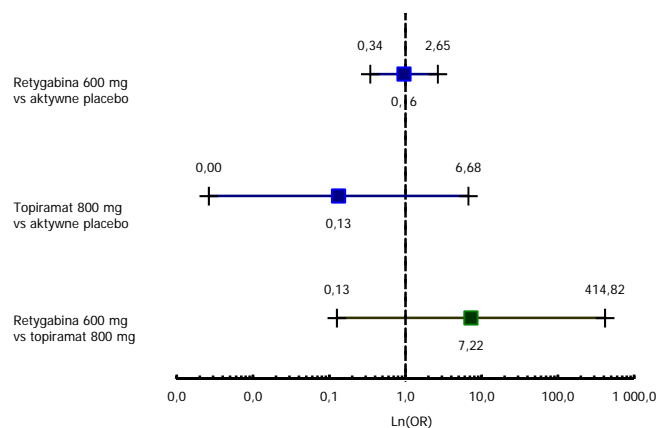


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

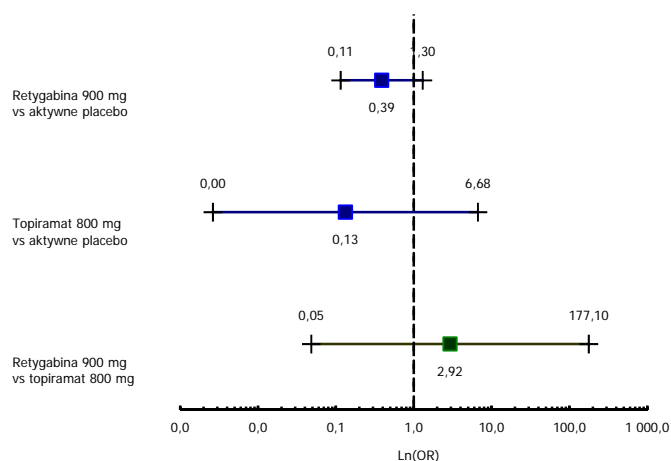
Wykres 196. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



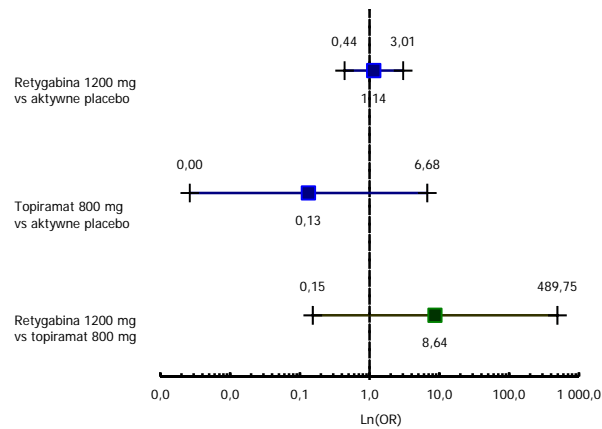
Wykres 197. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



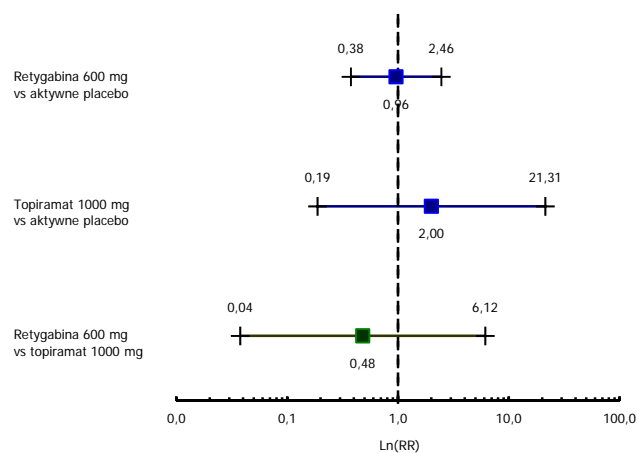
Wykres 198. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



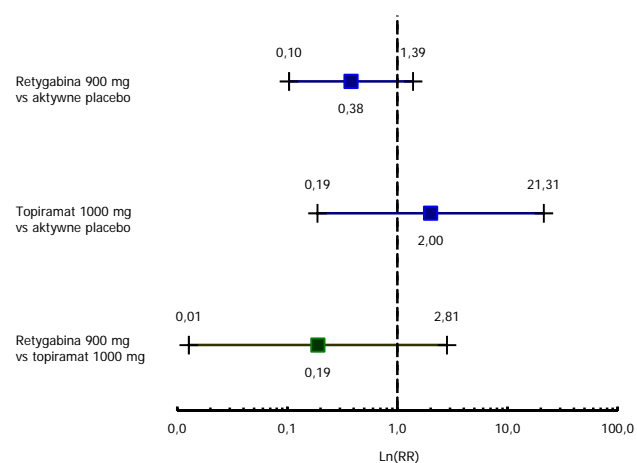
Wykres 199. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



Wykres 200. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

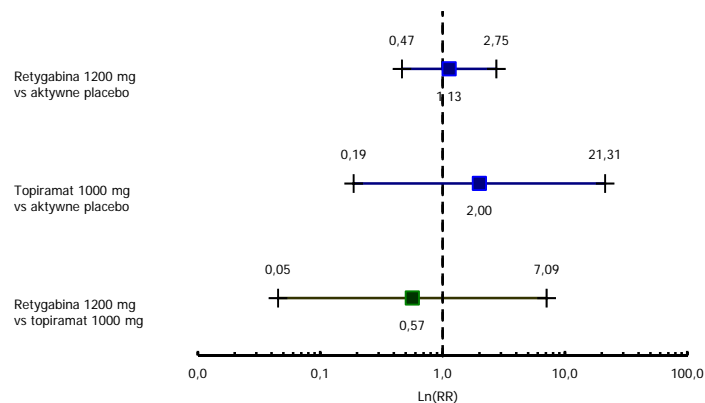


Wykres 201. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



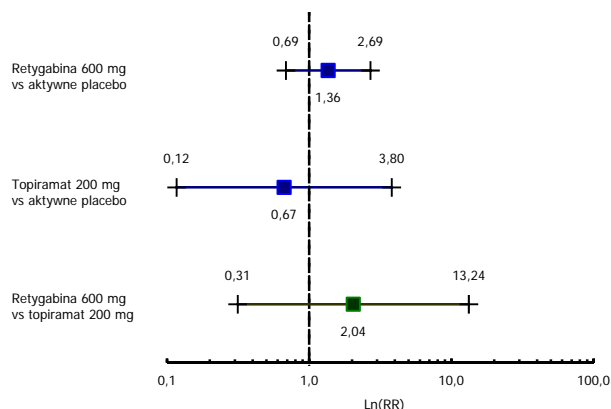
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 202. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - poważne działania niepożądane badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

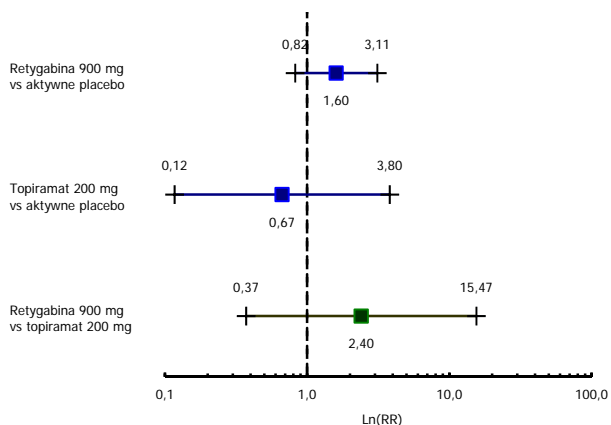


15.6.7.4. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych

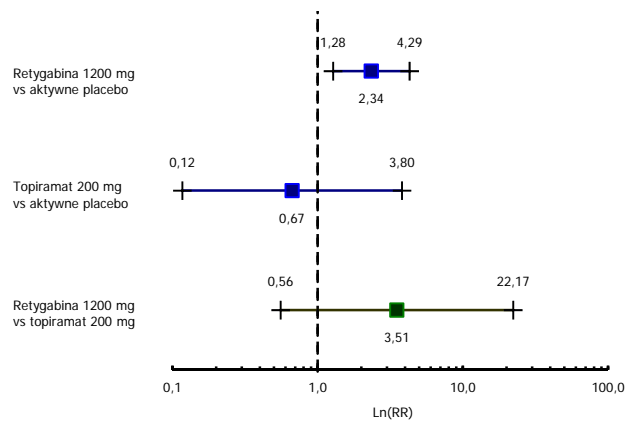
Wykres 203. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



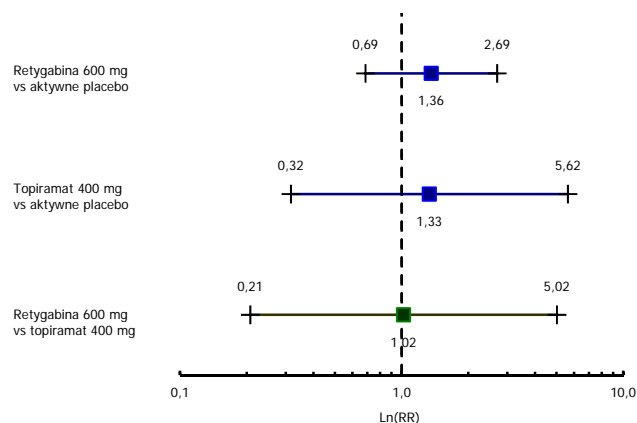
Wykres 204. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



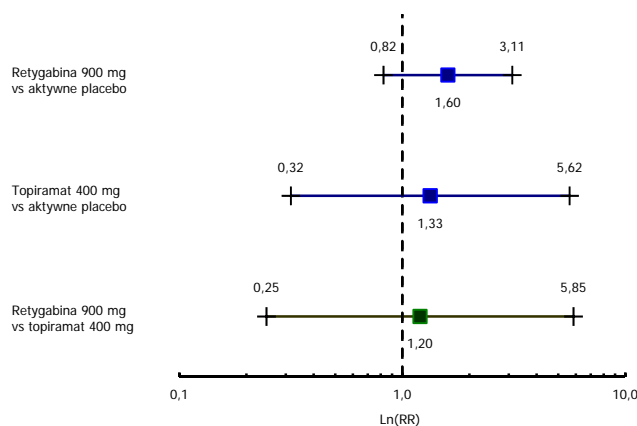
Wykres 205. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



Wykres 206. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

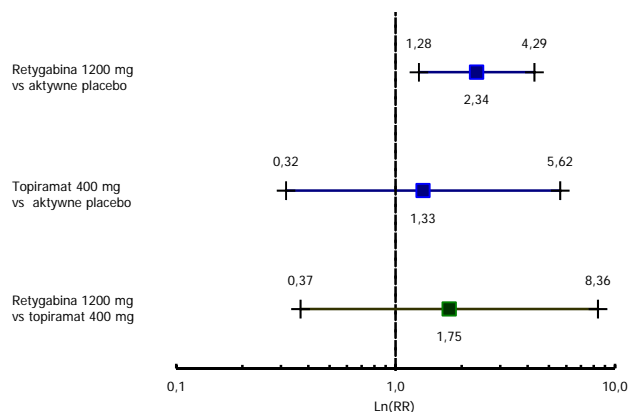


Wykres 207. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

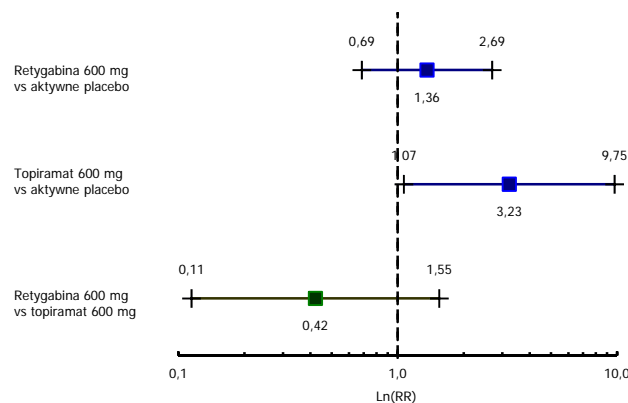


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

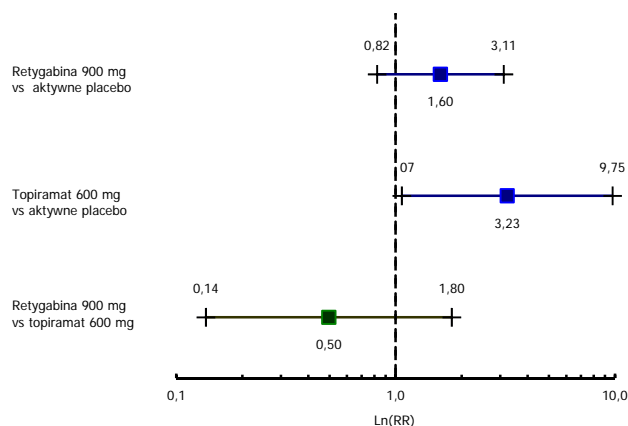
Wykres 208. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



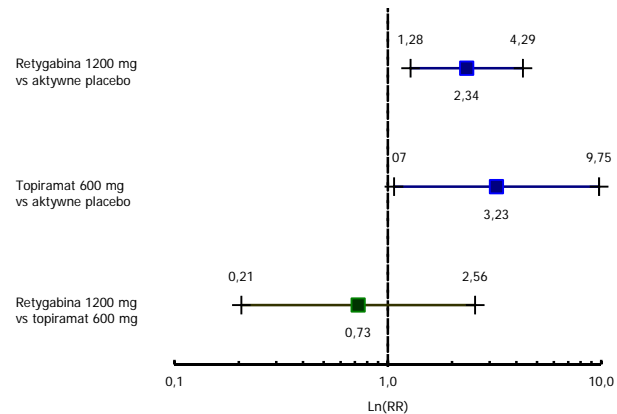
Wykres 209. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



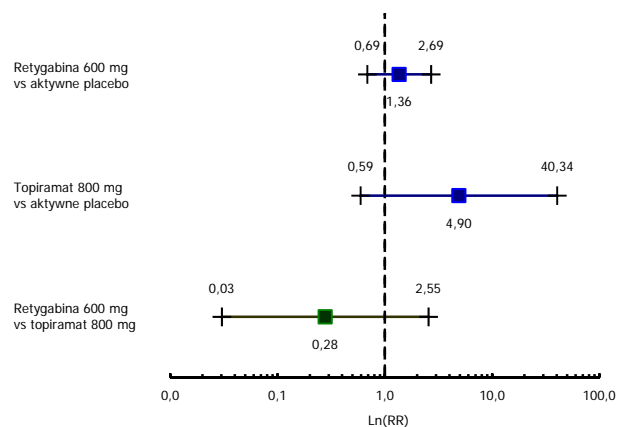
Wykres 210. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



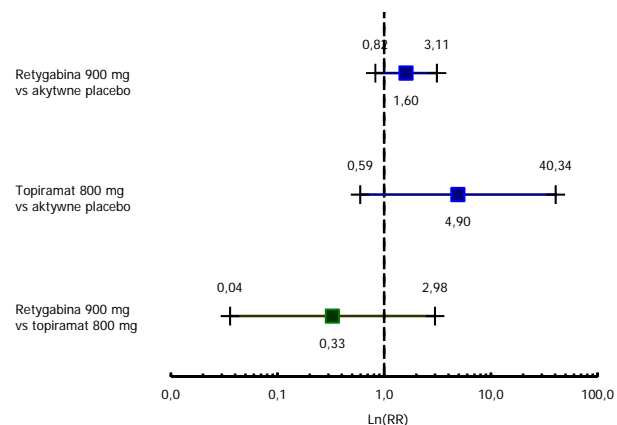
Wykres 211. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



Wykres 212. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

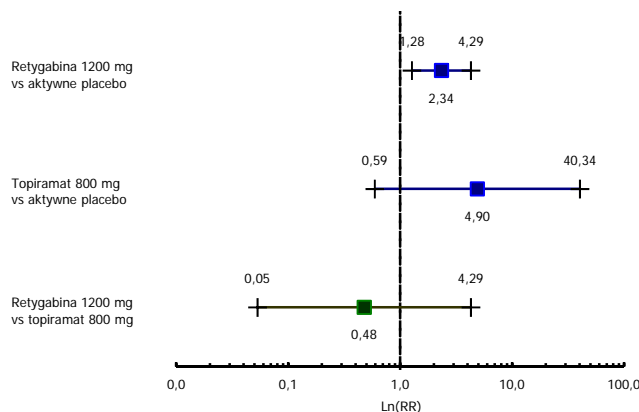


Wykres 213. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

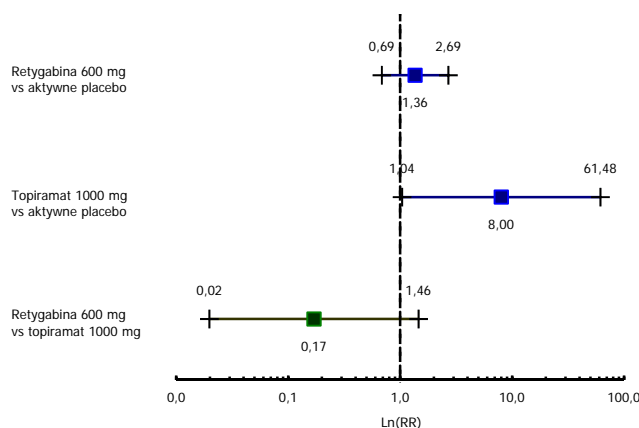


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

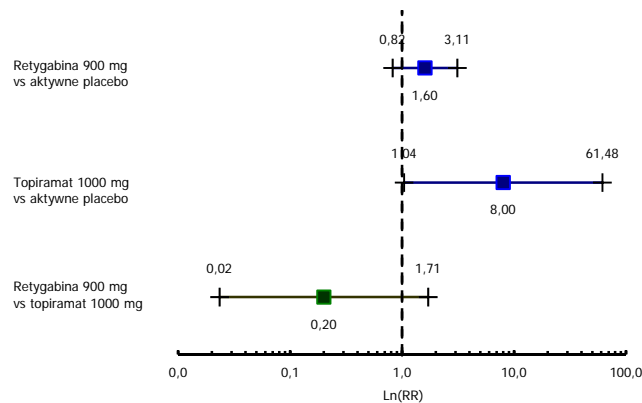
Wykres 214. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



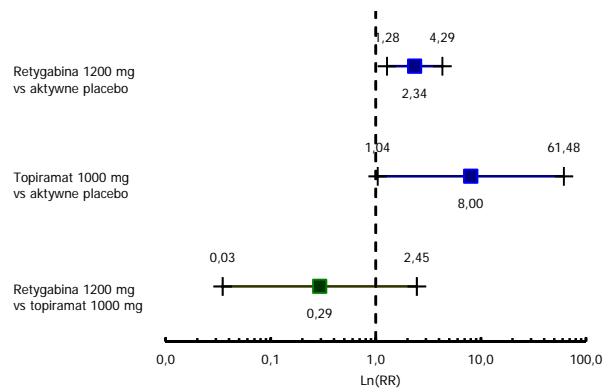
Wykres 215. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



Wykres 216. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

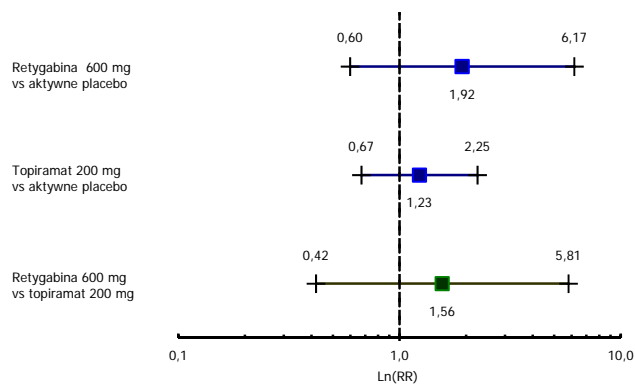


Wykres 217. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

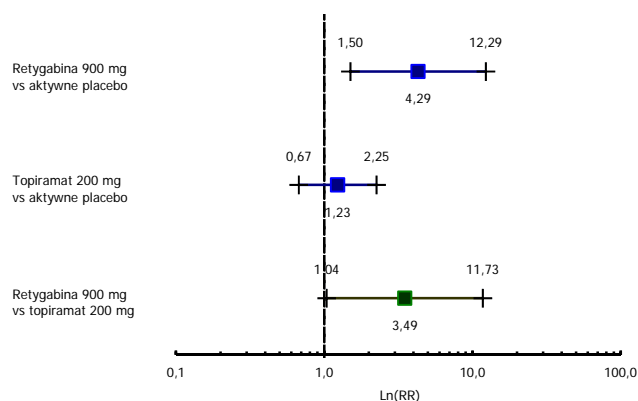


14.9.7.5. Zawroty głowy

Wykres 218. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

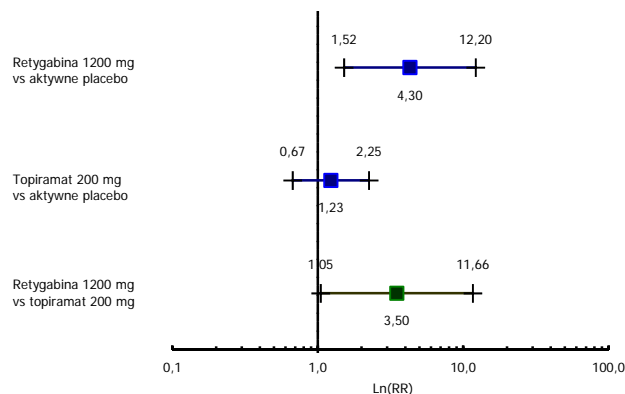


Wykres 219. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

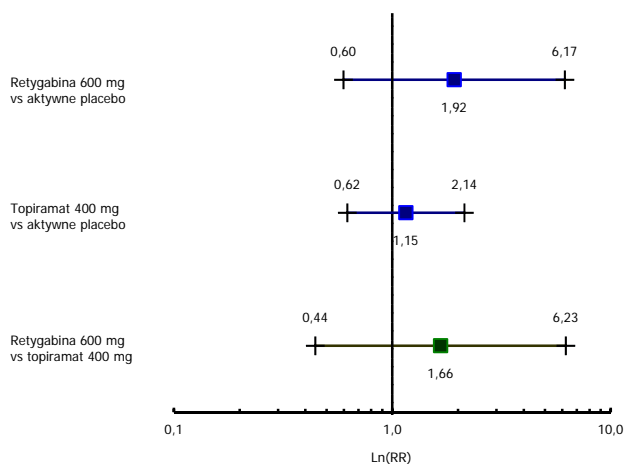


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

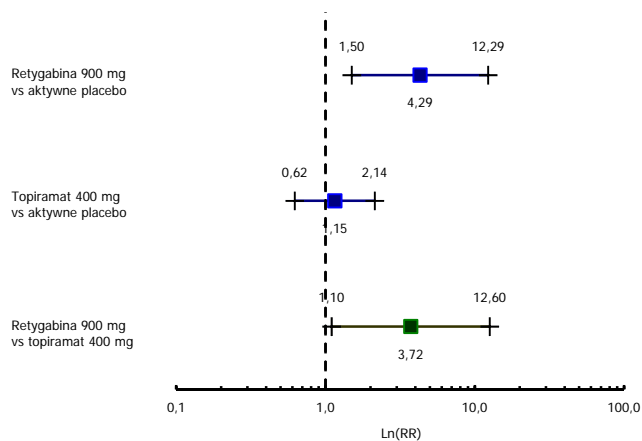
Wykres 220. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



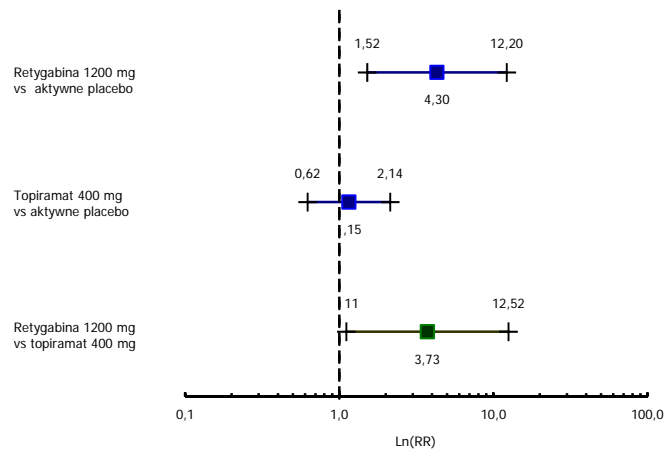
Wykres 221. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



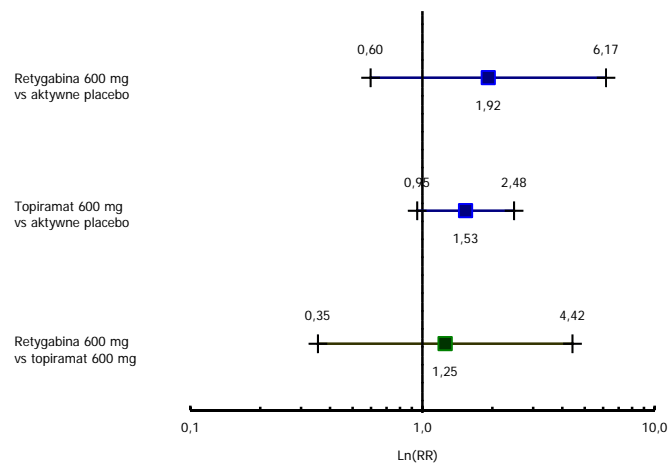
Wykres 222. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



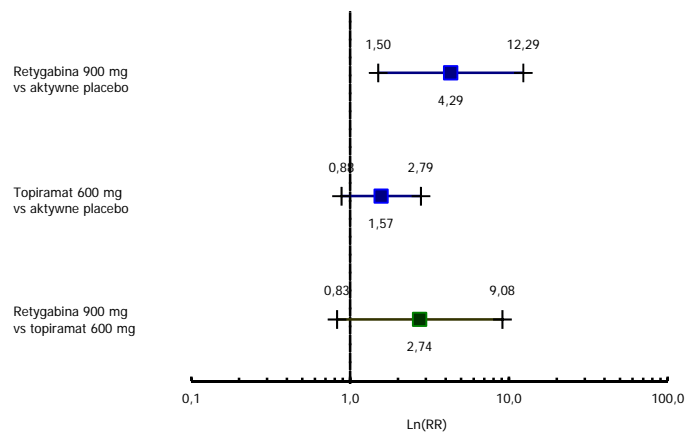
Wykres 223. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



Wykres 224. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].

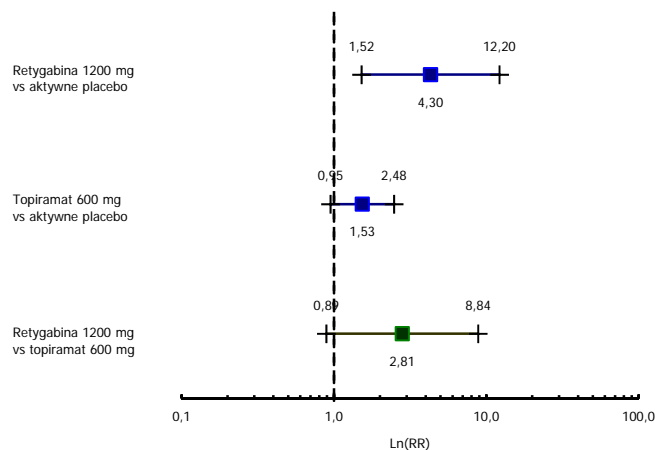


Wykres 225. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].

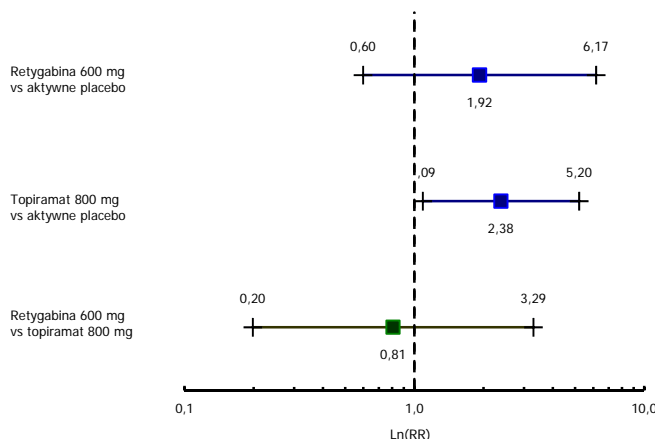


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

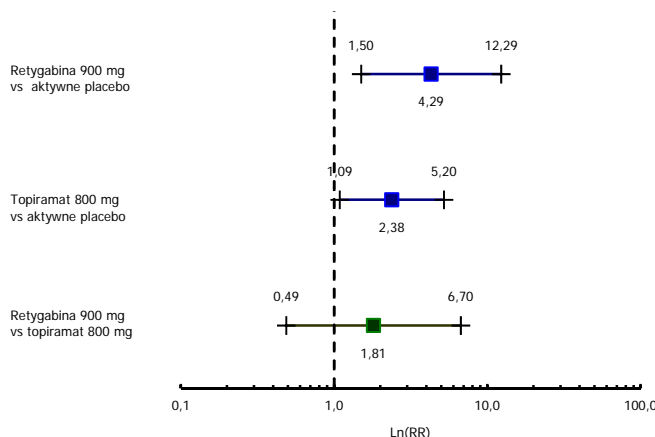
Wykres 226. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



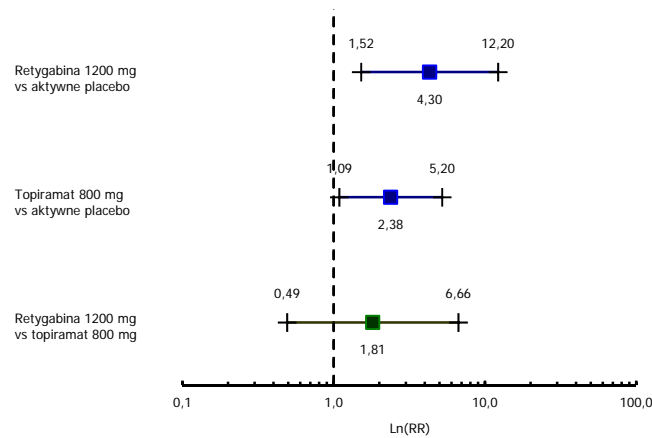
Wykres 227. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



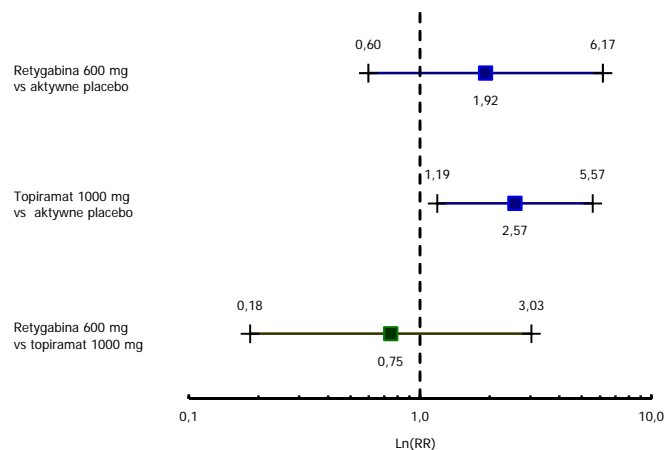
Wykres 228. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



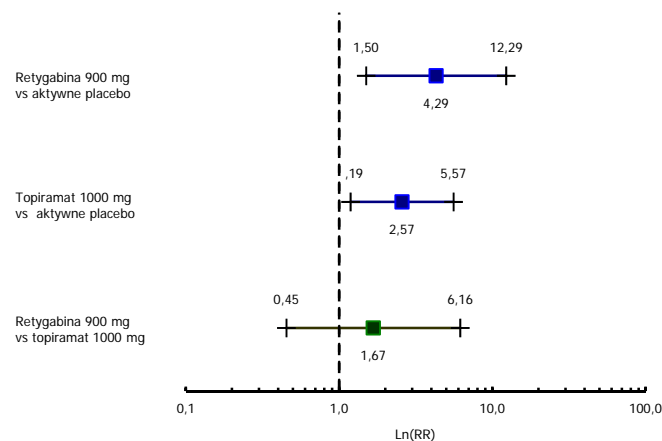
Wykres 229. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



Wykres 230. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

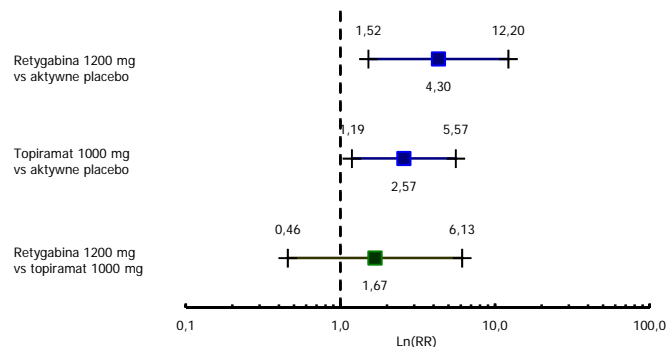


Wykres 231. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



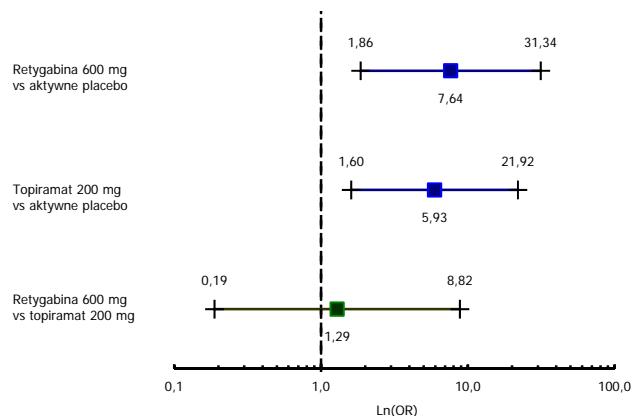
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 232. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zawroty głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

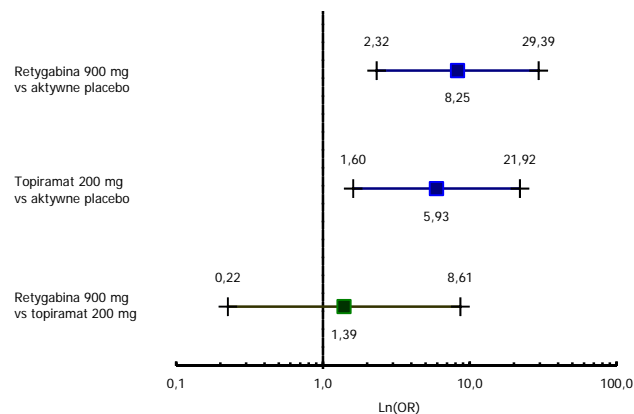


14.9.7.6. Zaburzenia myślenia

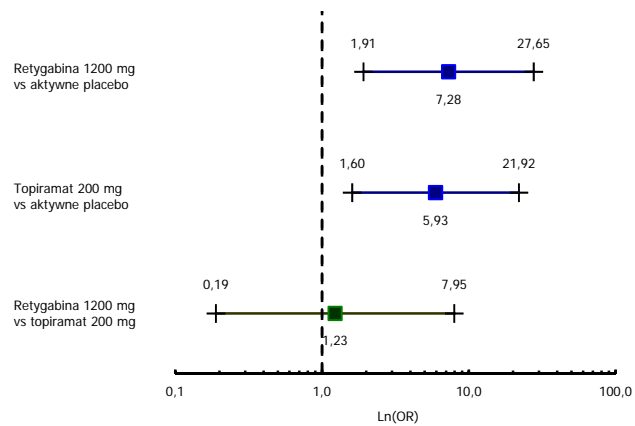
Wykres 233. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



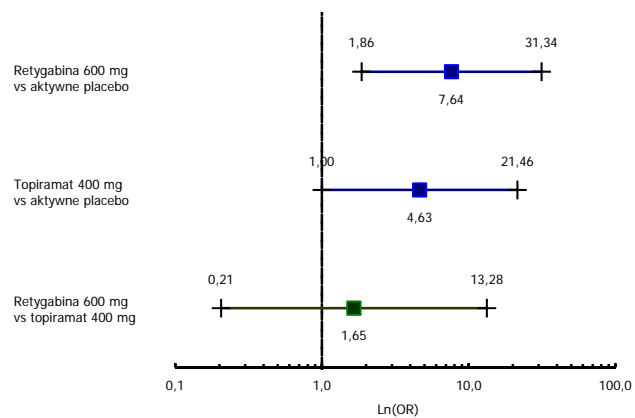
Wykres 234. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



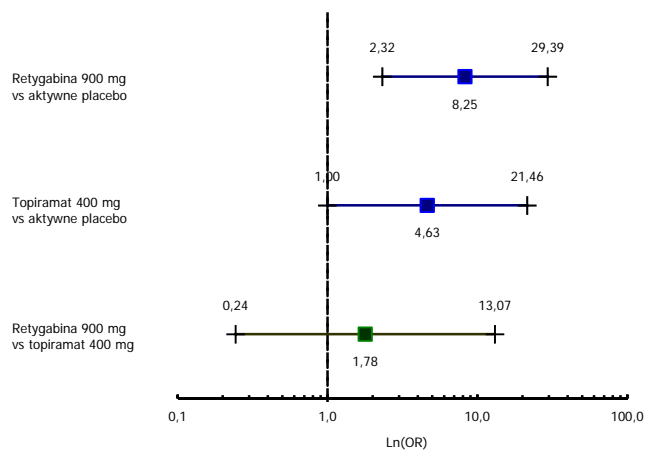
Wykres 235. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



Wykres 236. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

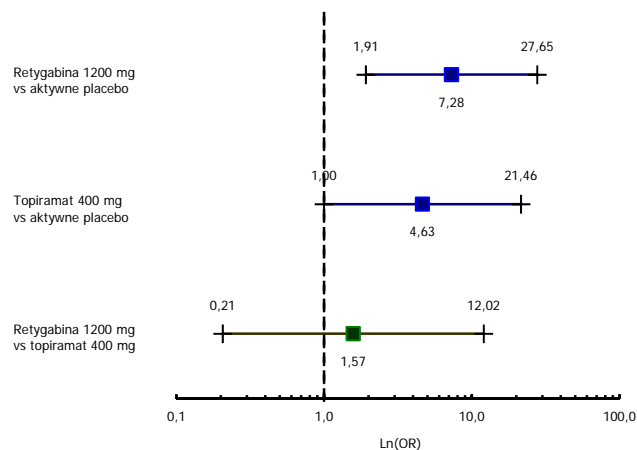


Wykres 237. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

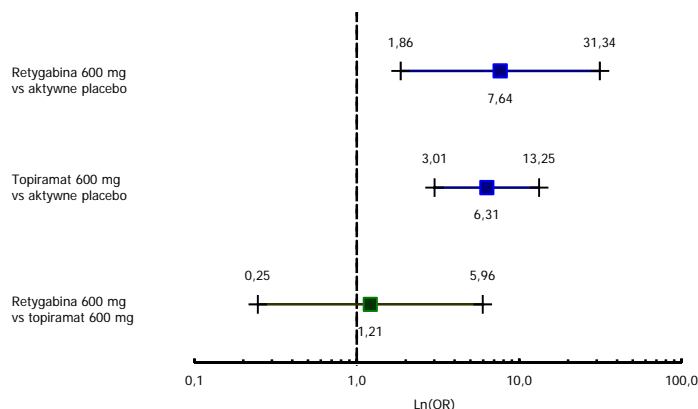


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

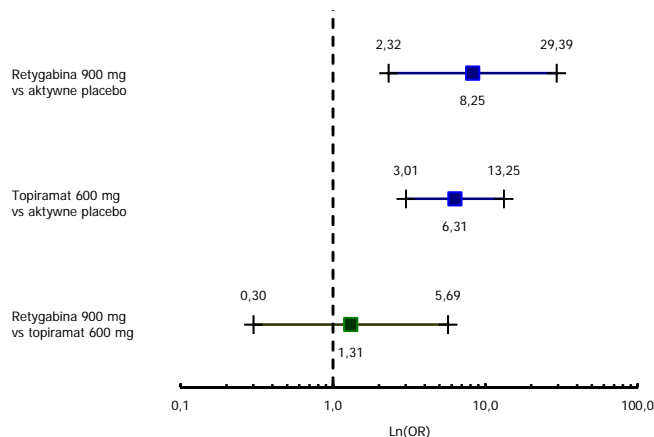
Wykres 238. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



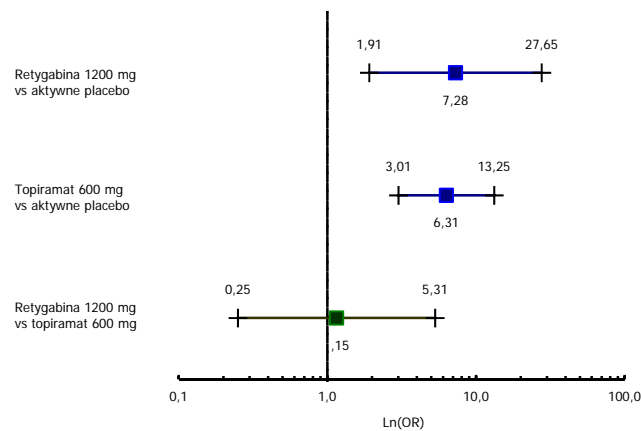
Wykres 239. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



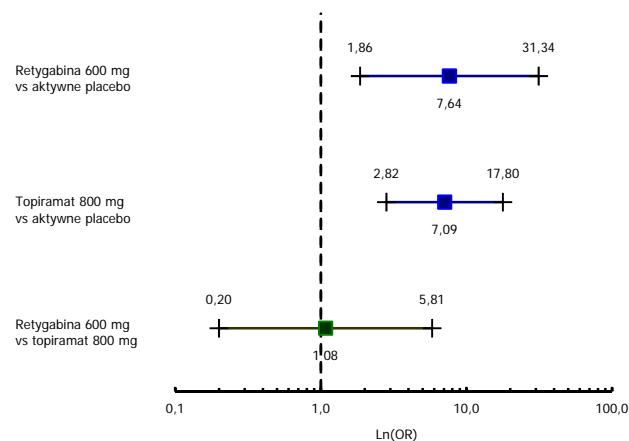
Wykres 240. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



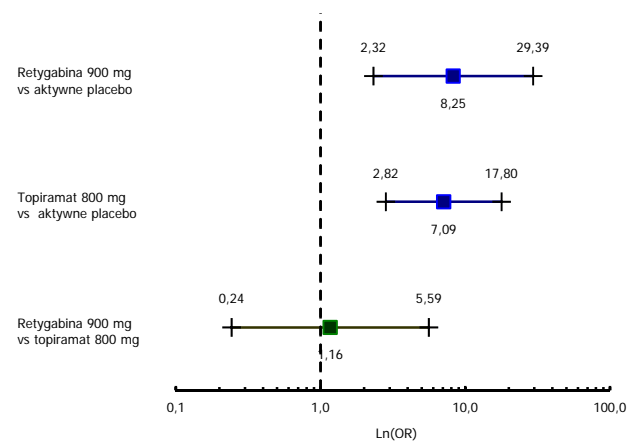
Wykres 241. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



Wykres 242. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

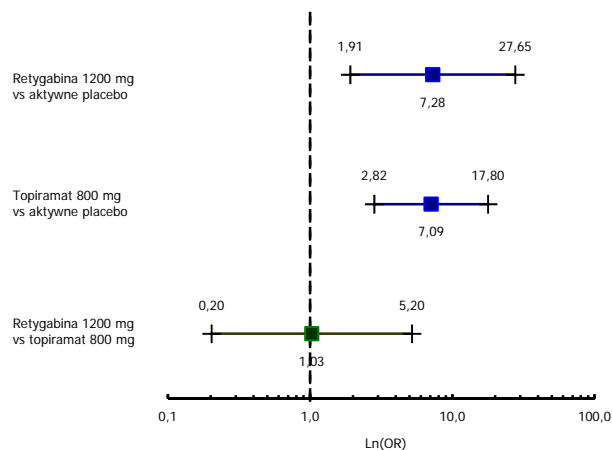


Wykres 243. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

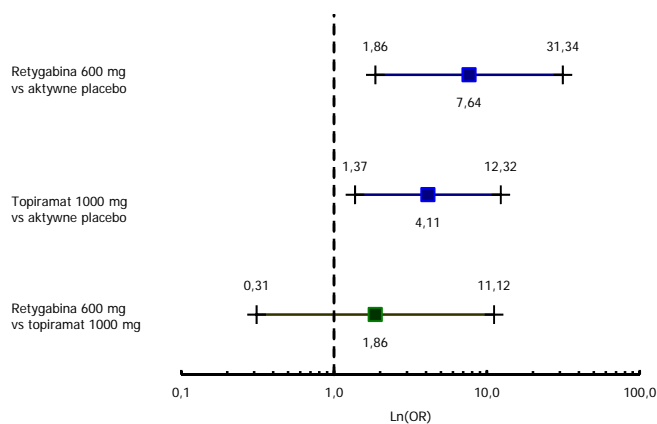


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

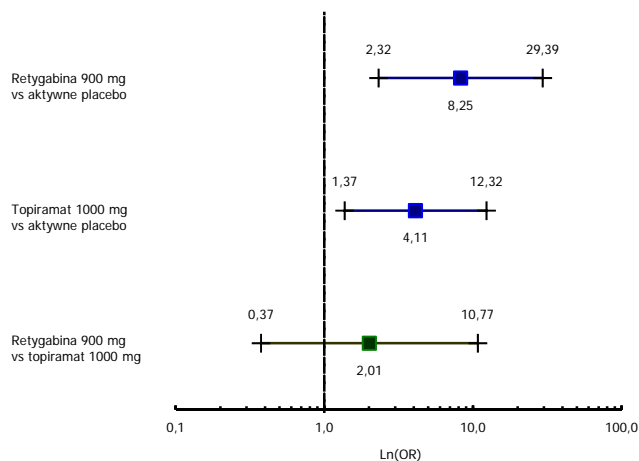
Wykres 244. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



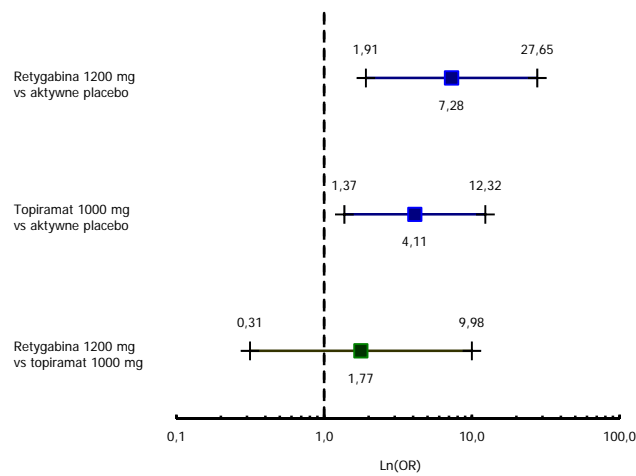
Wykres 245. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



Wykres 246. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

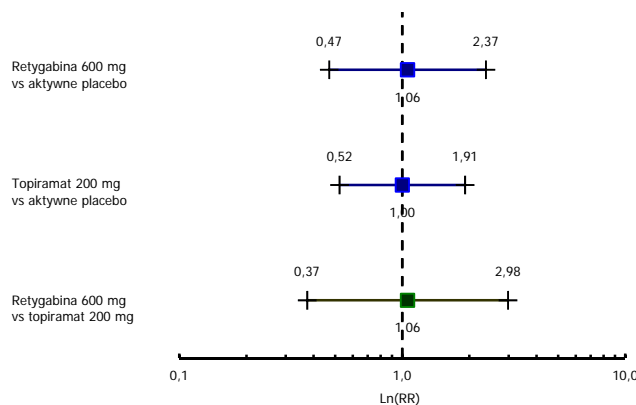


Wykres 247. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - zaburzenia myślenia badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

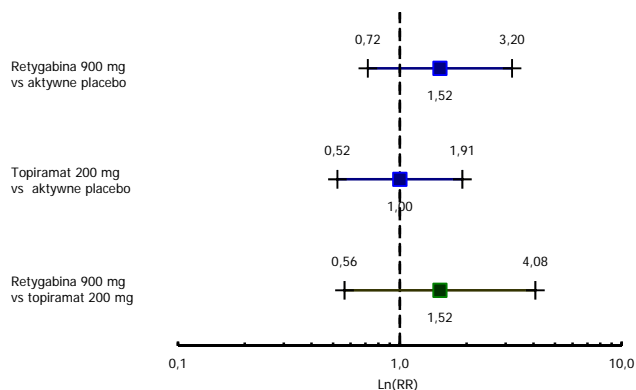


14.9.7.7. Ból głowy

Wykres 248. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

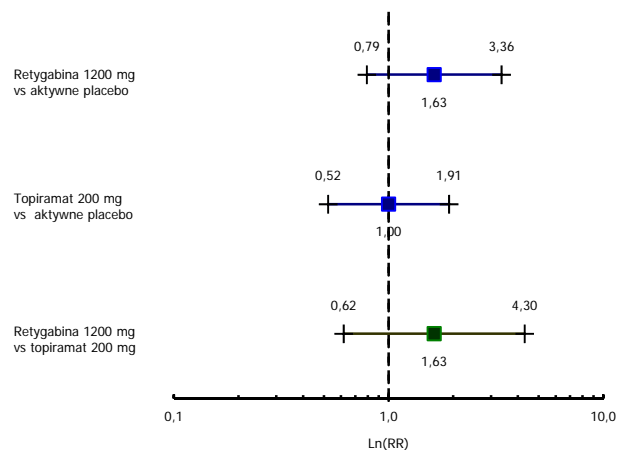


Wykres 249. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

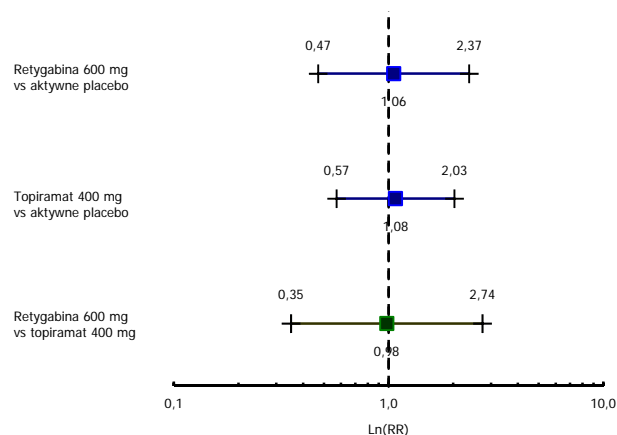


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

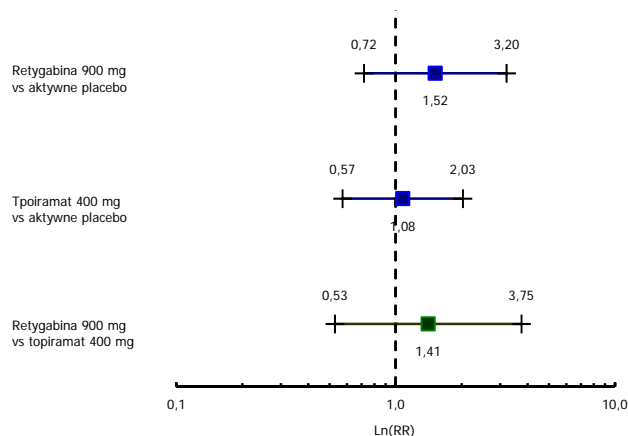
Wykres 250. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



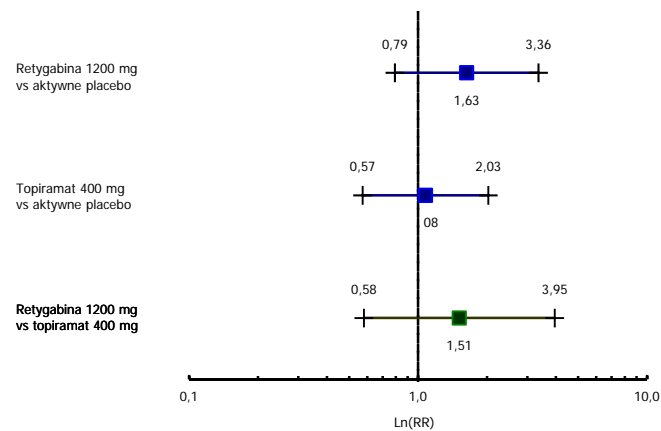
Wykres 251. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



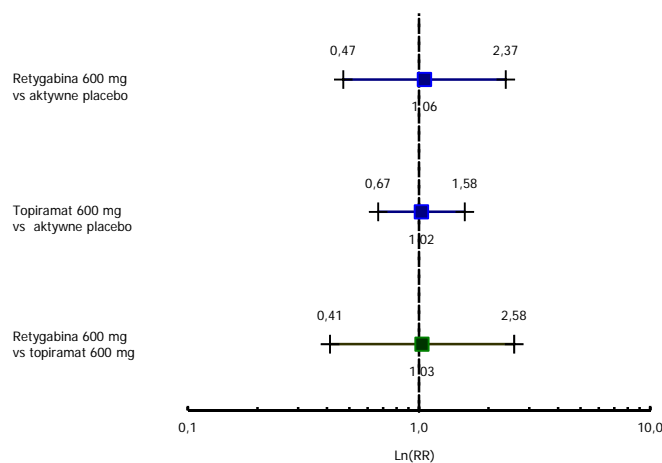
Wykres 252. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



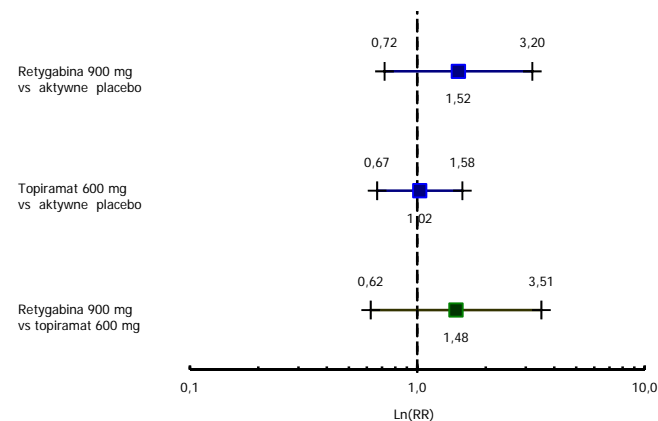
Wykres 253. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



Wykres 254. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].

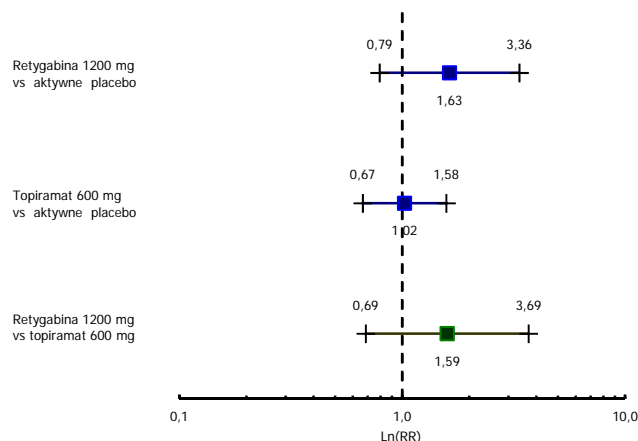


Wykres 255. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].

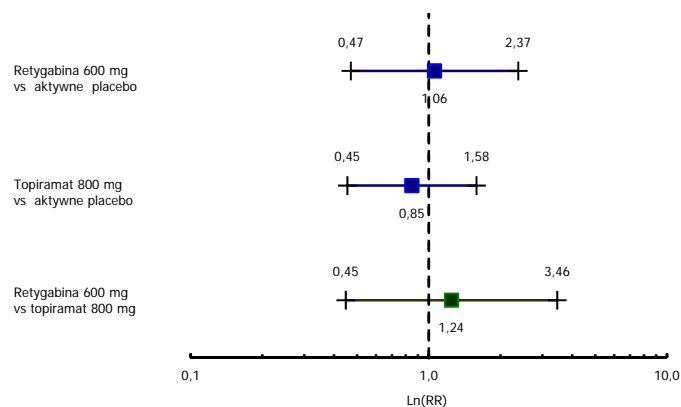


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

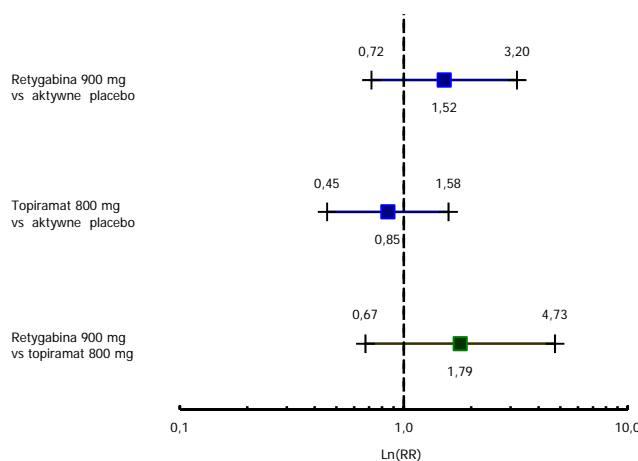
Wykres 256. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



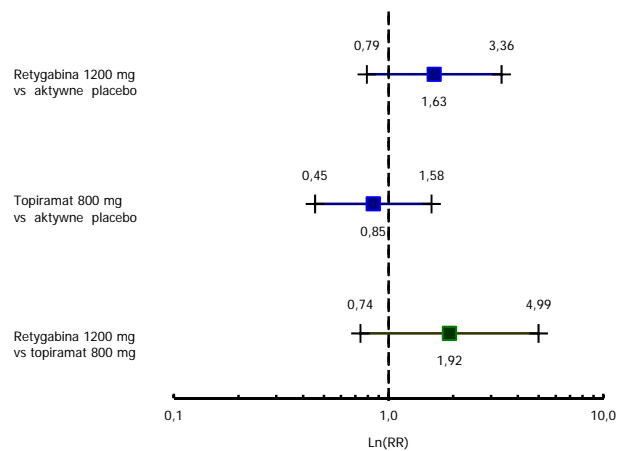
Wykres 257. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



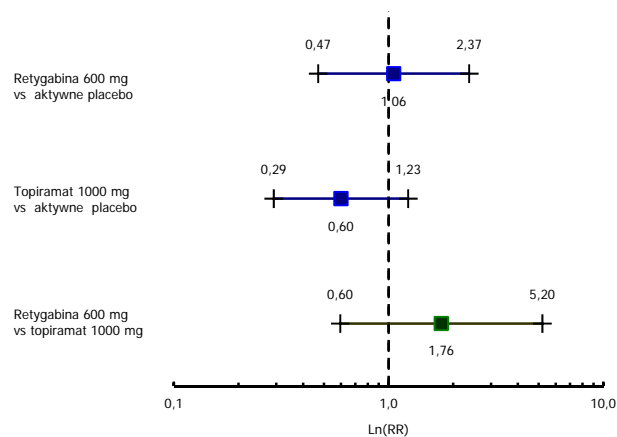
Wykres 258. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



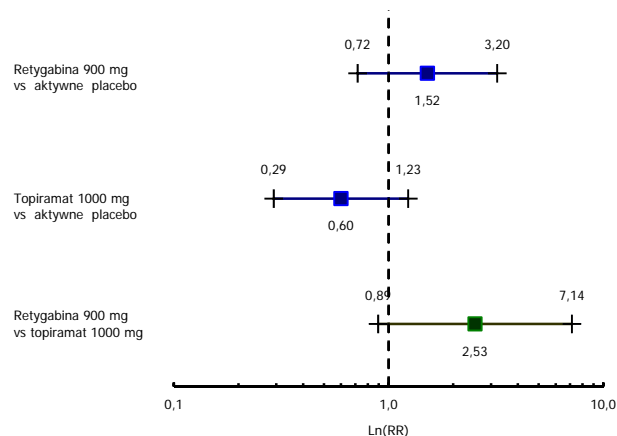
Wykres 259. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



Wykres 260. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

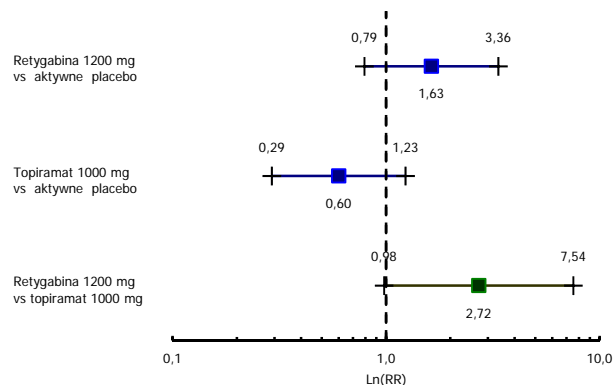


Wykres 261. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



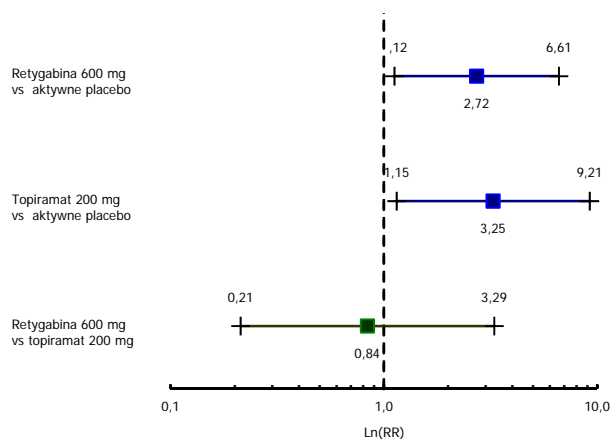
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 262. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - ból głowy badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

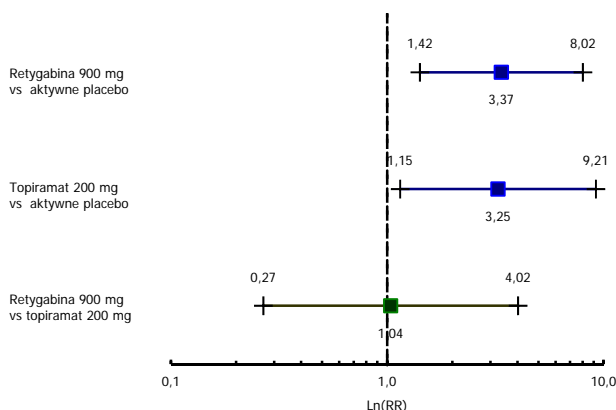


14.9.7.8. Senność

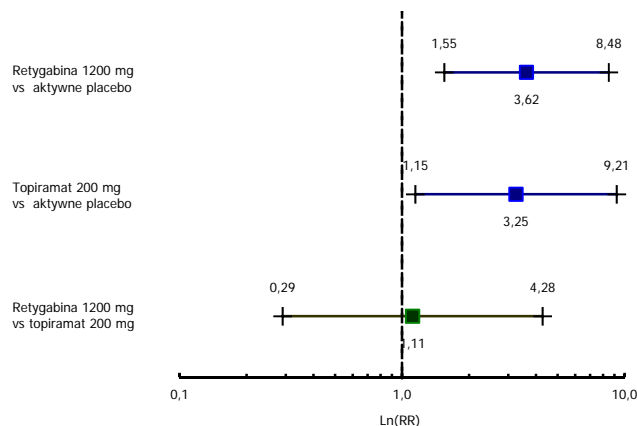
Wykres 263. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



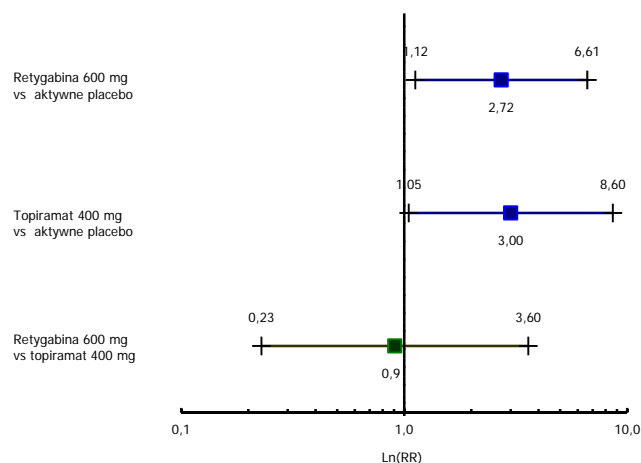
Wykres 264. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



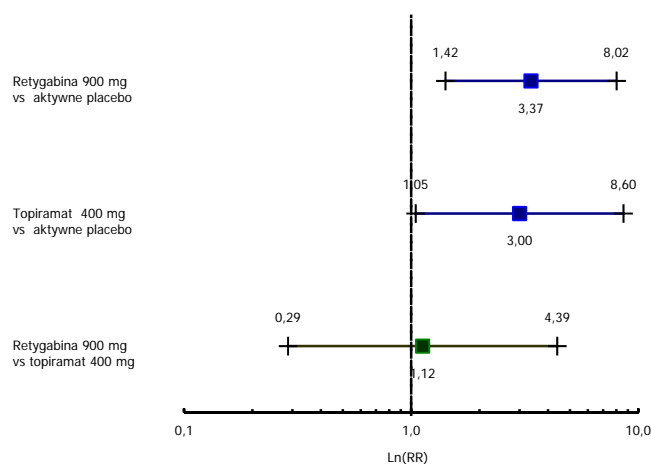
Wykres 265. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



Wykres 266. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

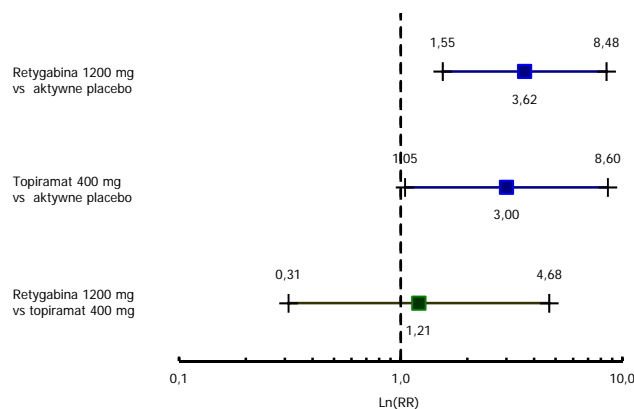


Wykres 267. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].

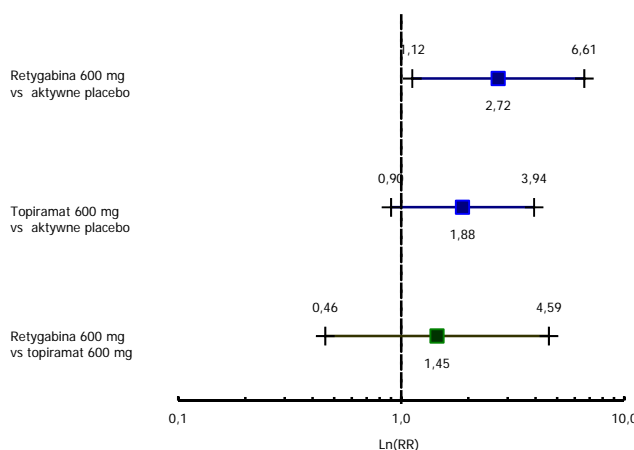


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

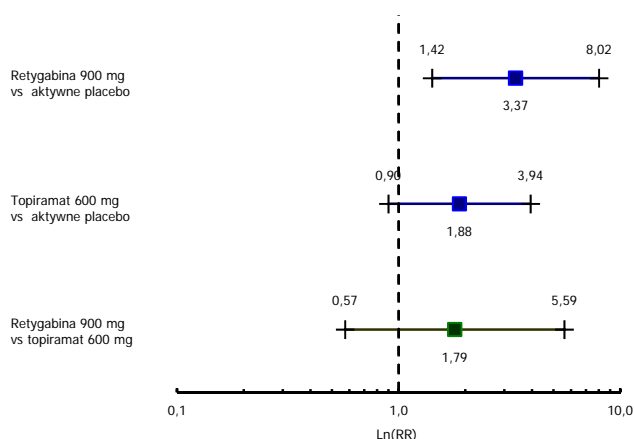
Wykres 268. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [113]-[114].



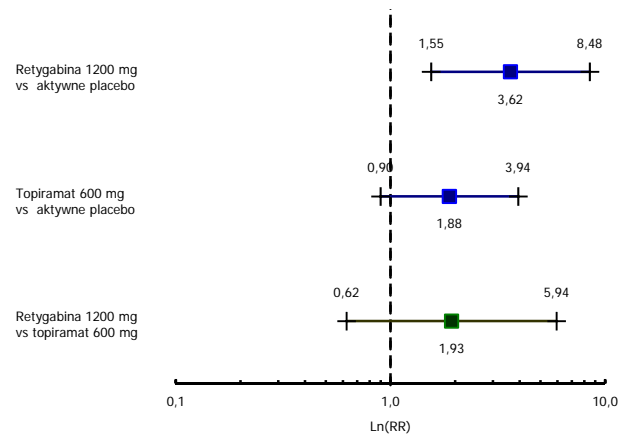
Wykres 269. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



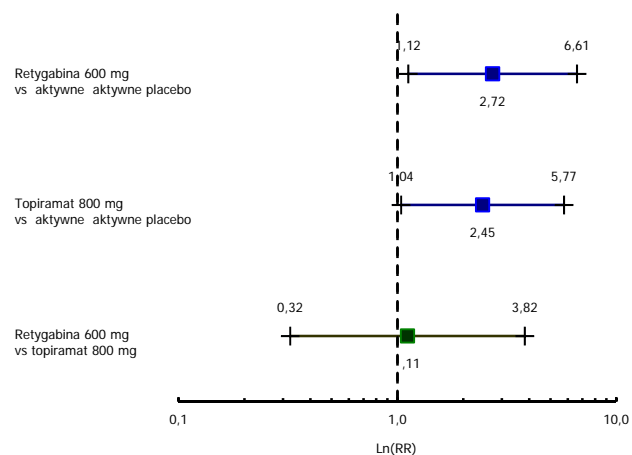
Wykres 270. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



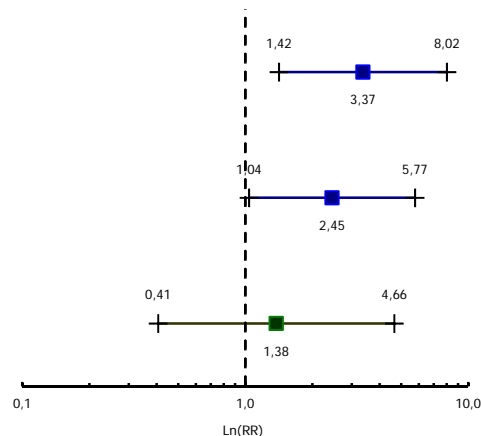
Wykres 271. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs metaanaliza badań [113]-[114], [118]-[119].



Wykres 272. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

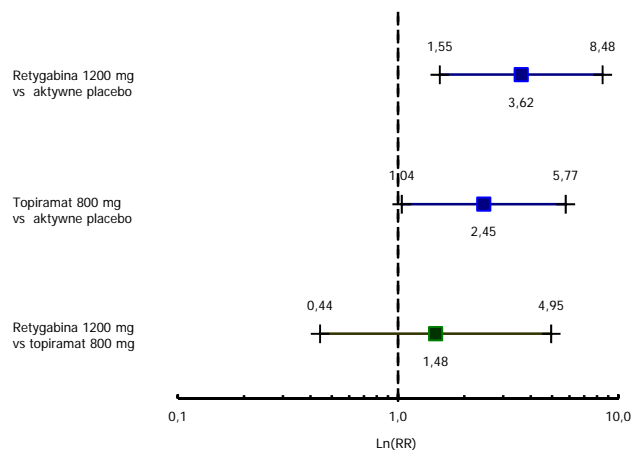


Wykres 273. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

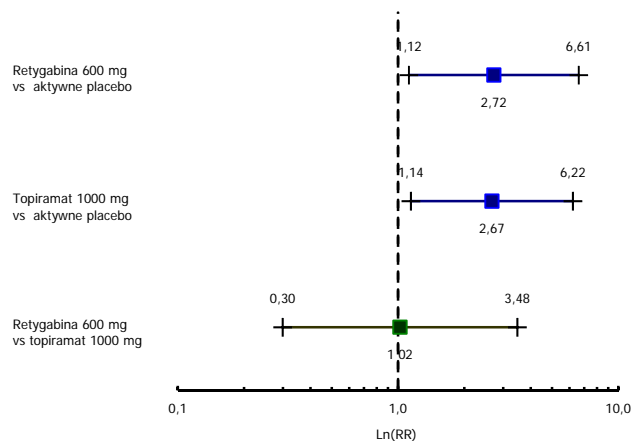


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

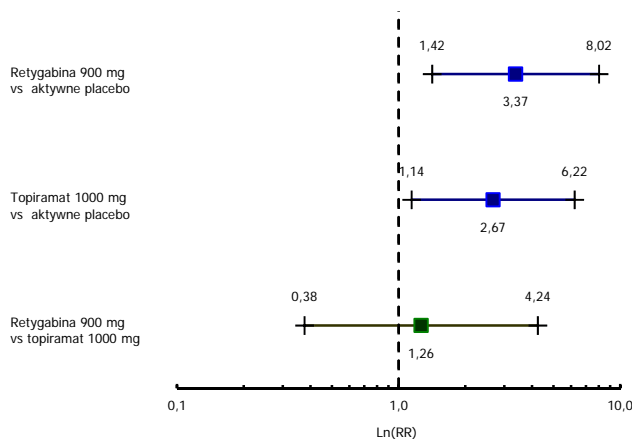
Wykres 274. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



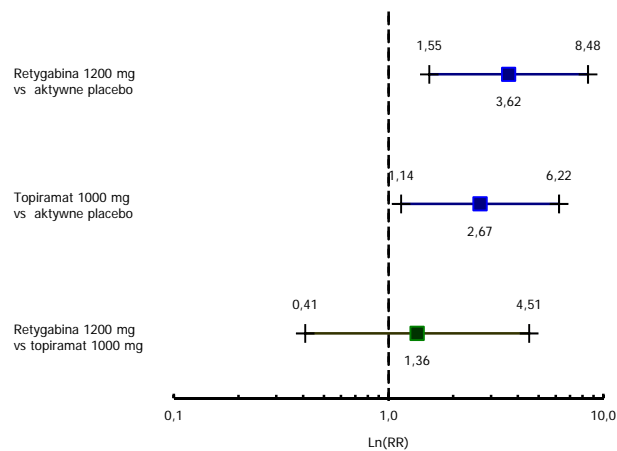
Wykres 275. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



Wykres 276. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

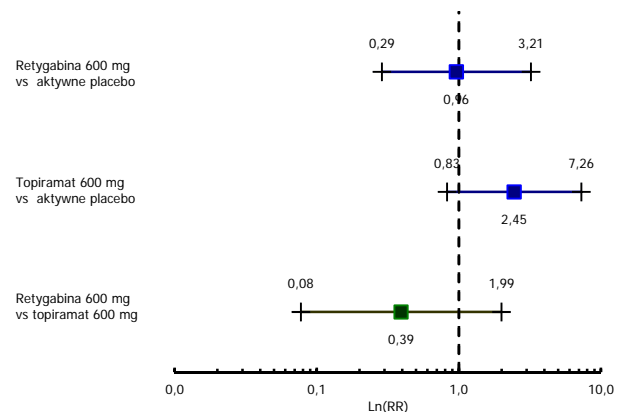


Wykres 277. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

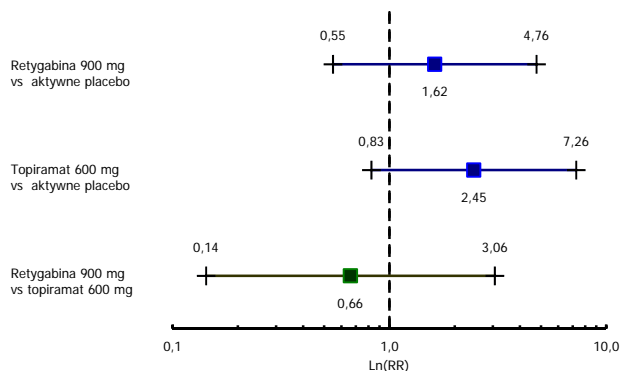


15.6.7.9. Stan splątania

Wykres 278. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

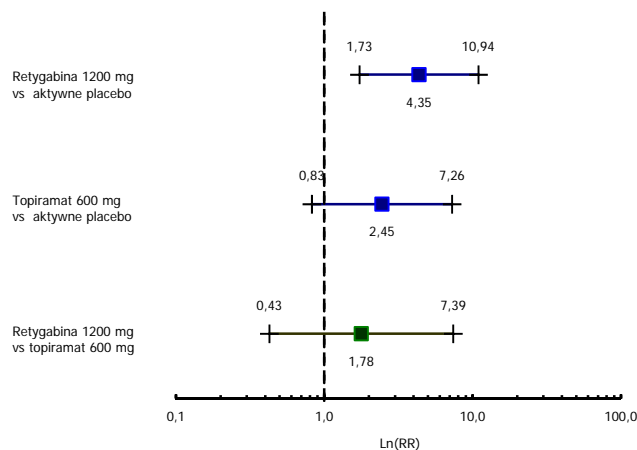


Wykres 279. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

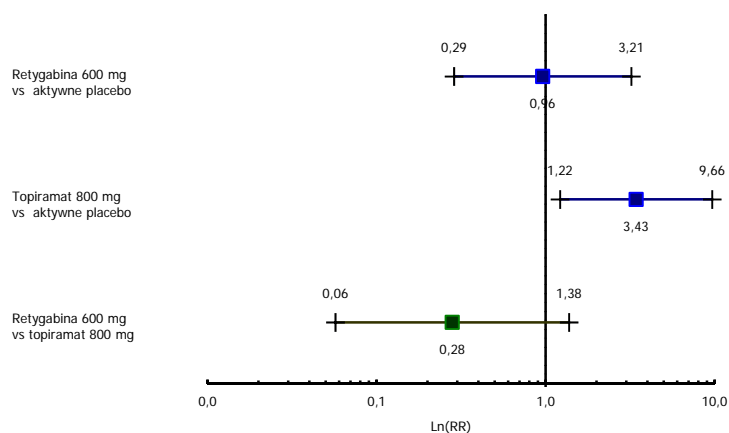


Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

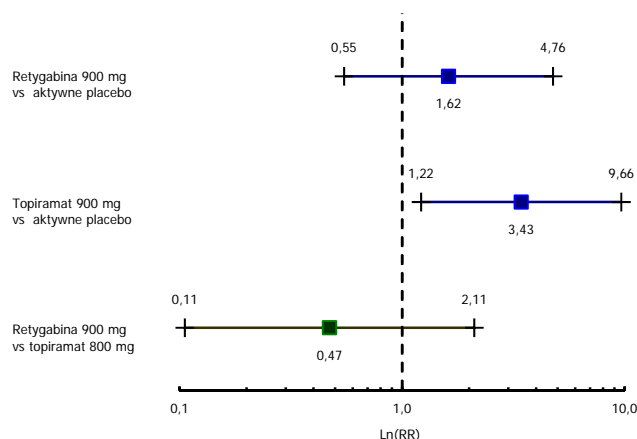
Wykres 280. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 600 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



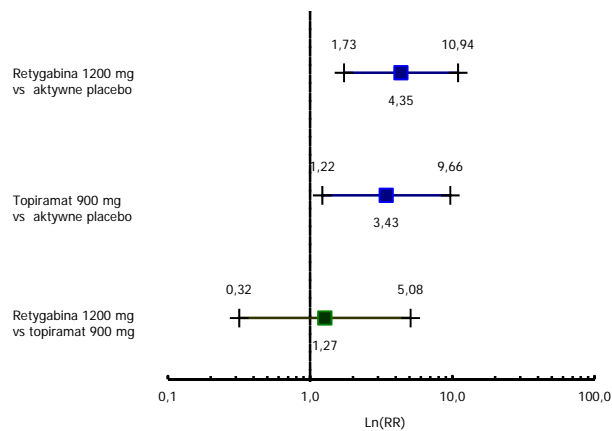
Wykres 281. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



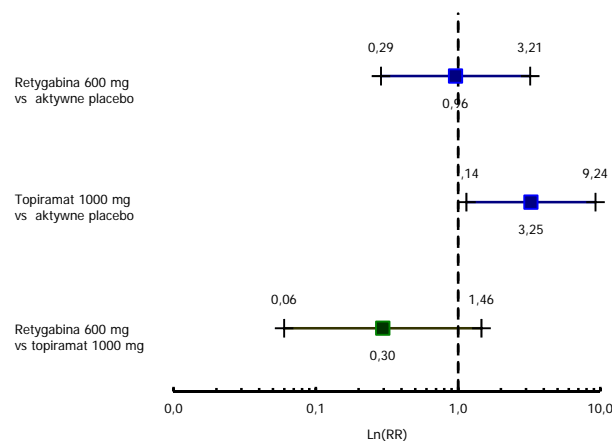
Wykres 282. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



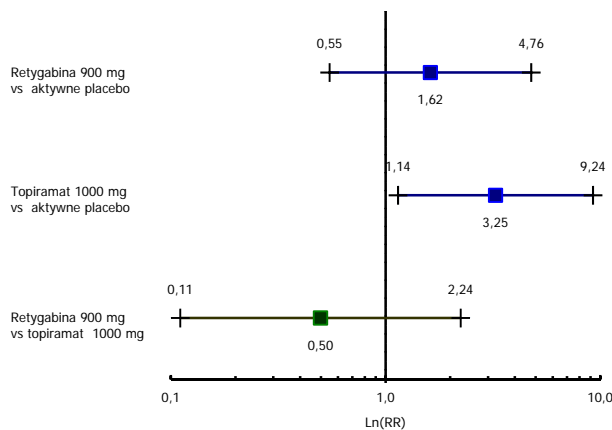
Wykres 283. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 800 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



Wykres 284. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

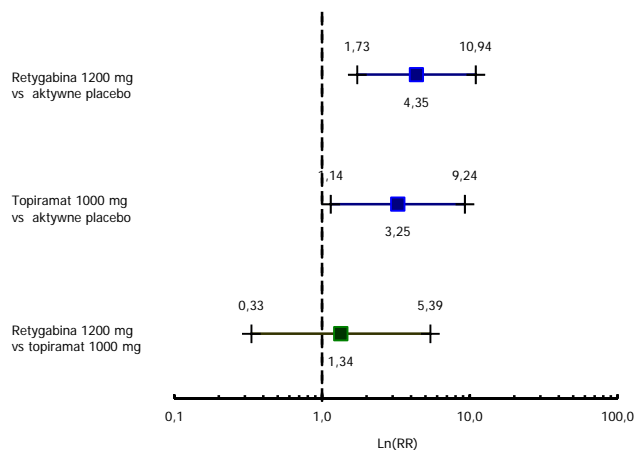


Wykres 285. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].



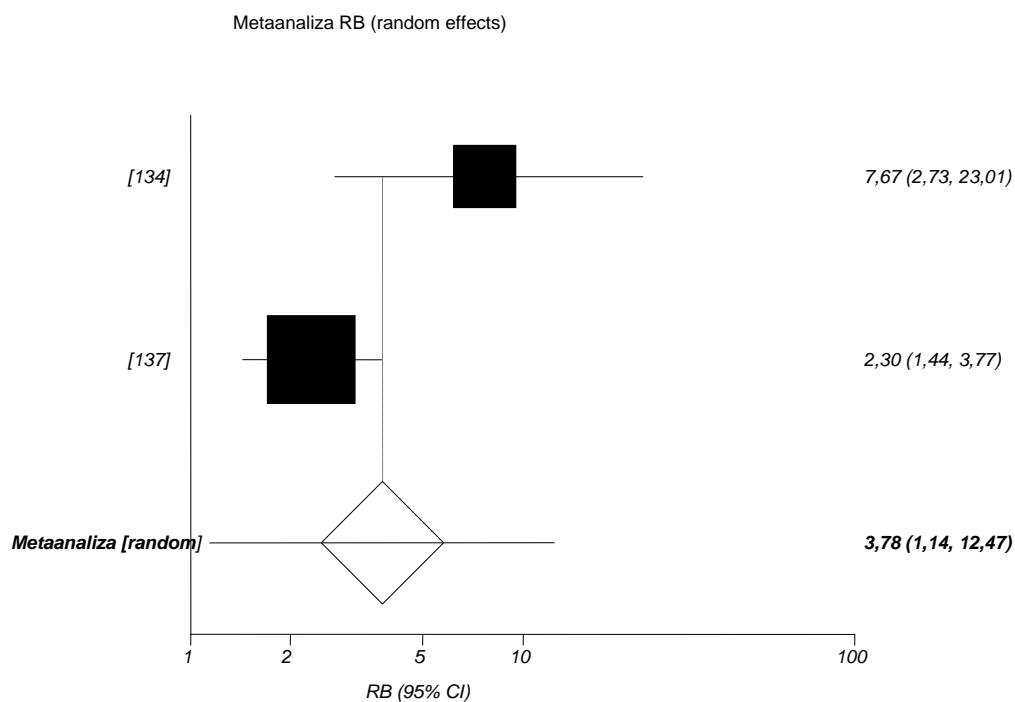
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wykres 286. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do topiramatu 1000 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - stan splątania badanie 205 [3] vs badanie [118]-[119].

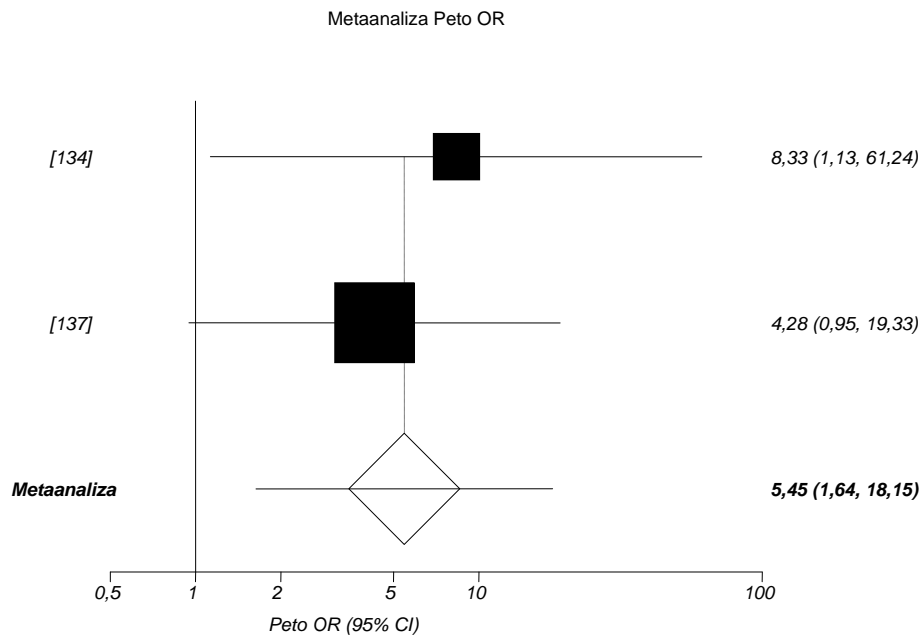


14.9.8. Wigabatryna vs aktywne placebo

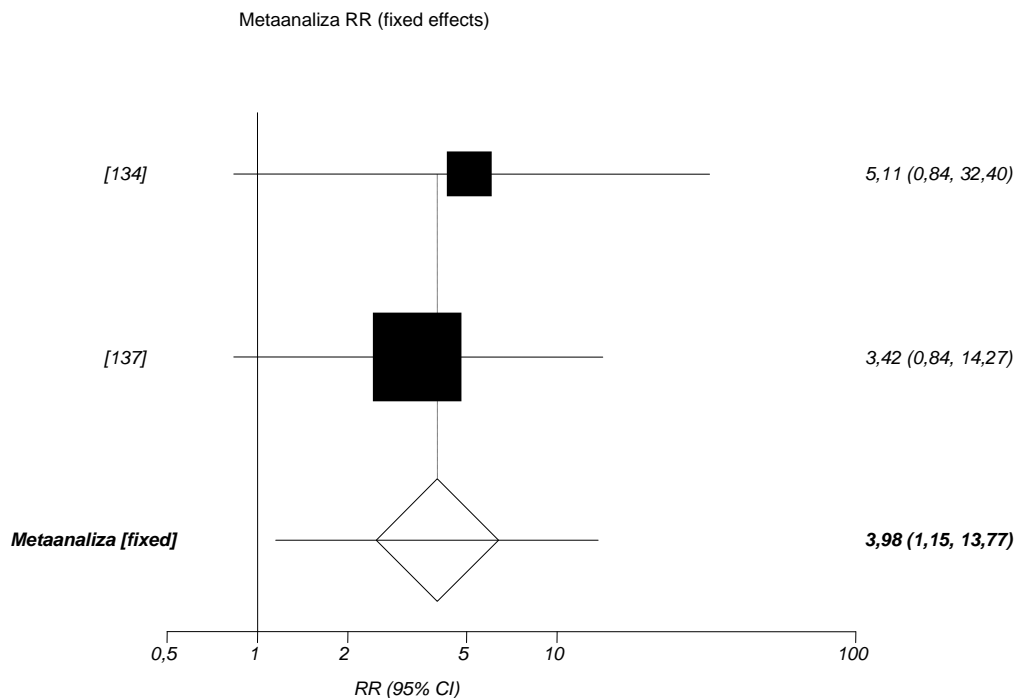
Wykres 287. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia)- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego [134], [137].



Wykres 288. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych [134], [137].

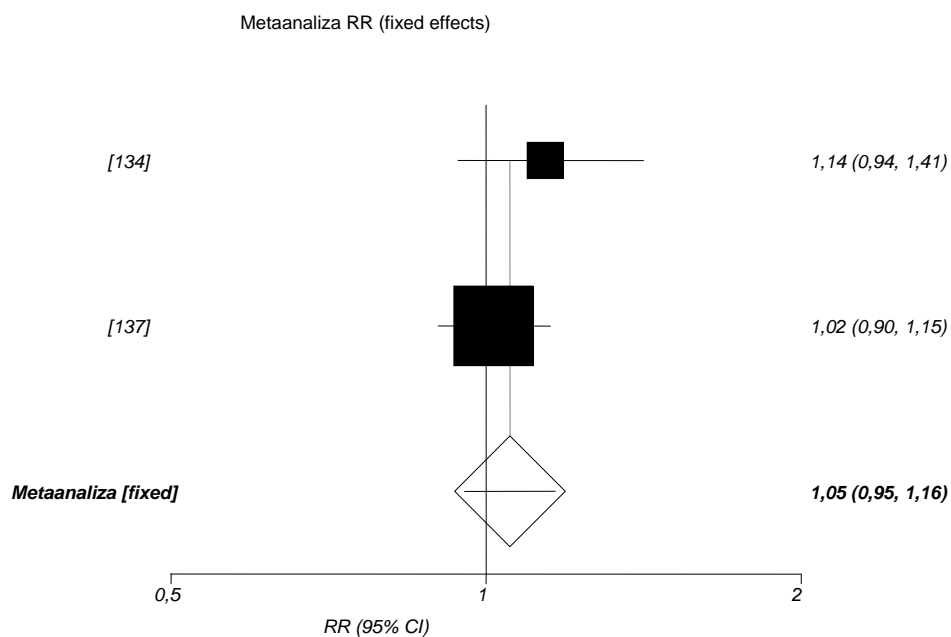


Wykres 299. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych [134], [137].

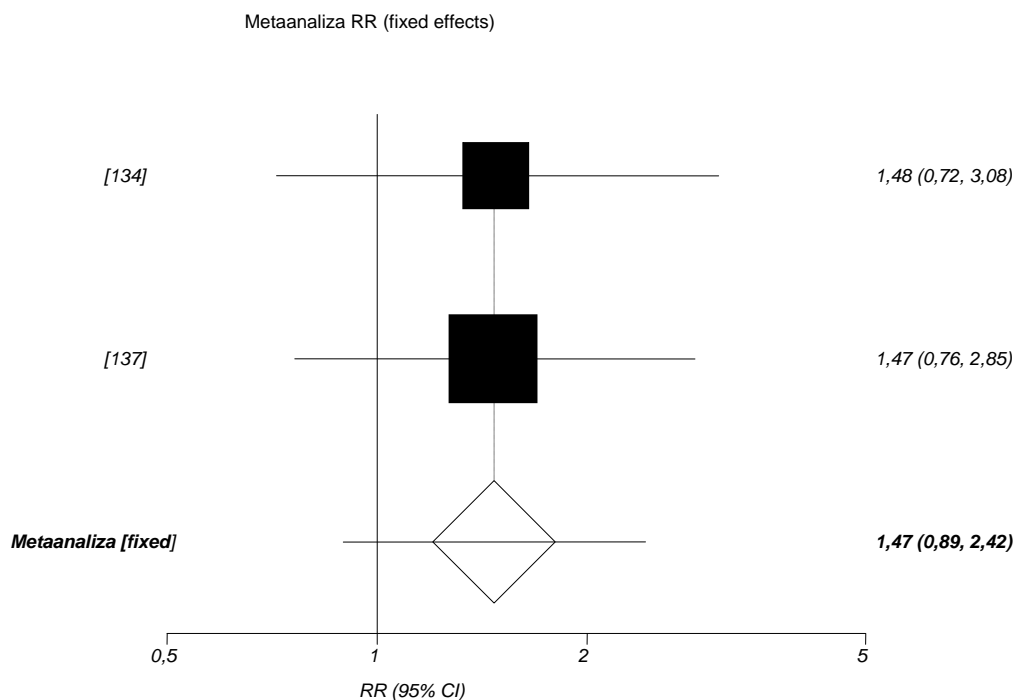


Wykres 290. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych ogółem [134], [137].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

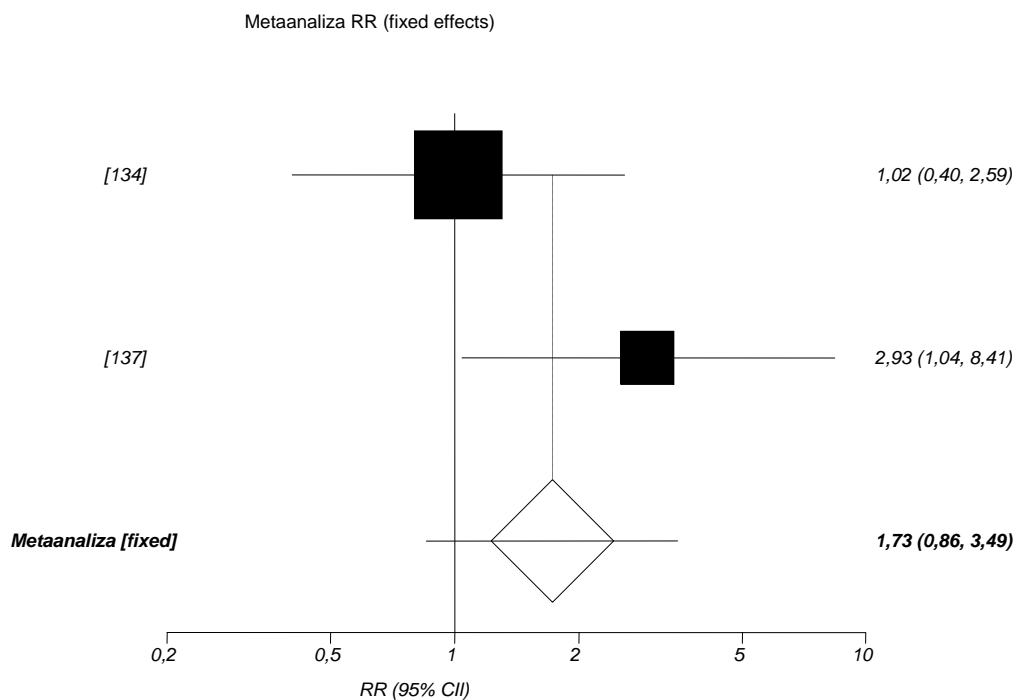


Wykres 291. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających zmęczenia [134], [137].

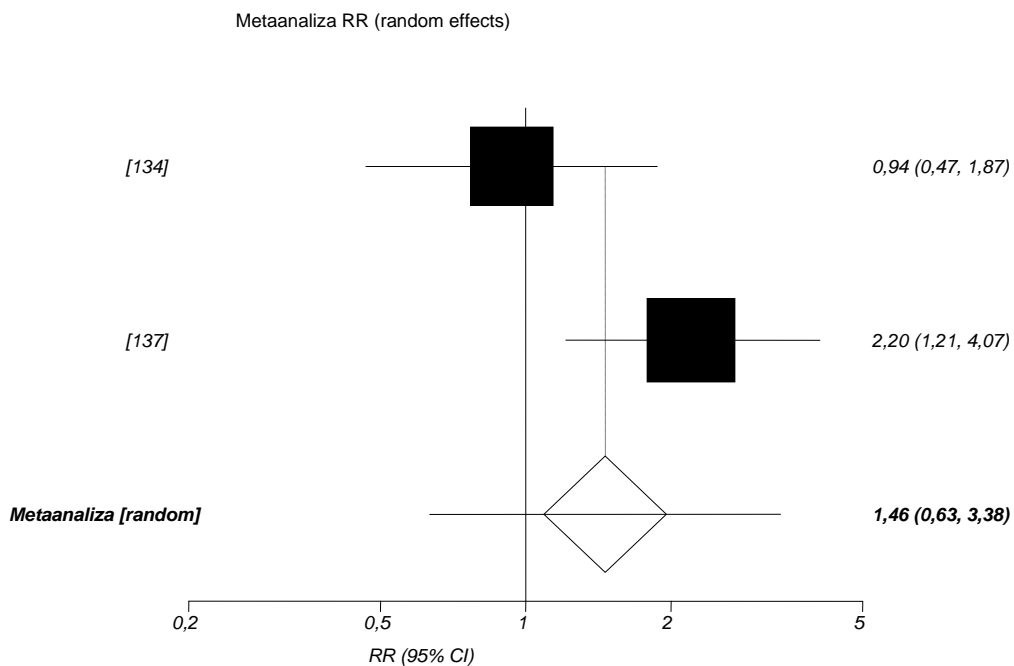


Wykres 292. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających drżenia [134], [137].

14.9. Wykresy uzupełniające analizę efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).

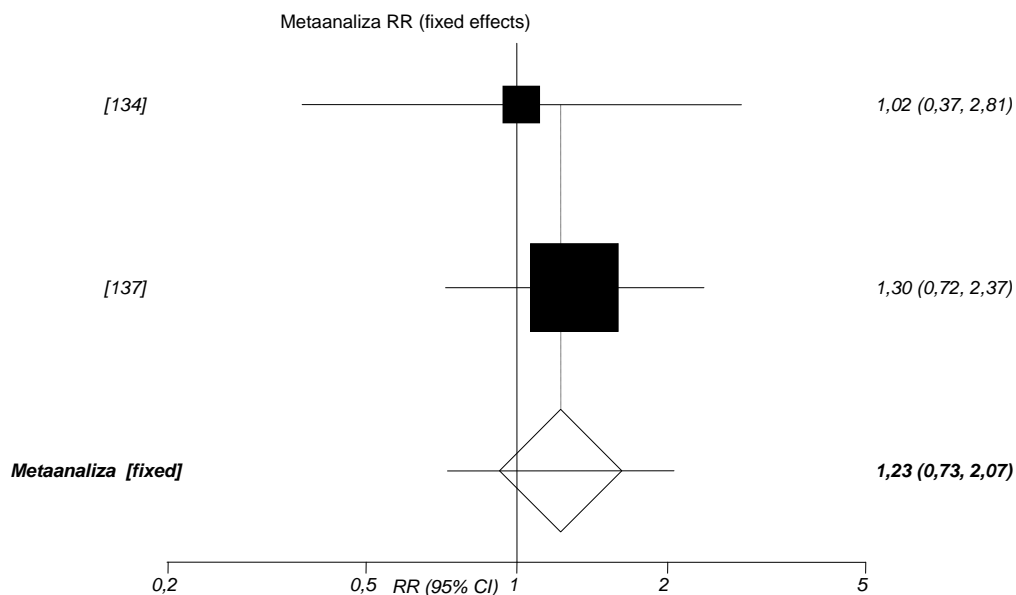


Wykres 293. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających senności [134], [137].



Wykres 294. Analiza skuteczności klinicznej wigabatryny w dawce 3 g w porównaniu do aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek pacjentów doświadczających bólu głowy [134], [137].

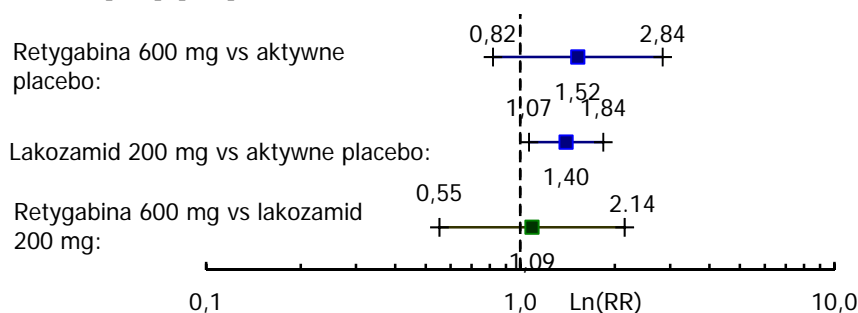
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



14.9.9. Retygabina vs lakozamid

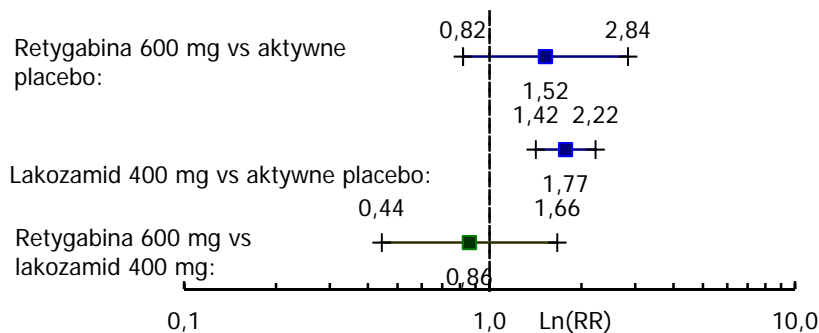
14.9.9.1. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła $\geq 50\%$

Wykres 295. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

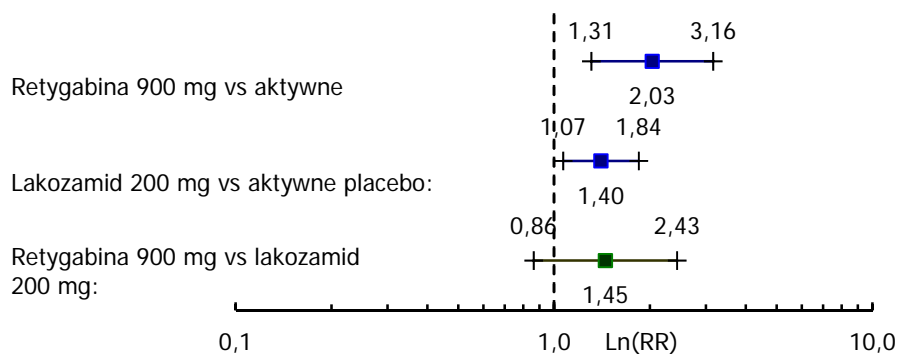


Wykres 296. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) -

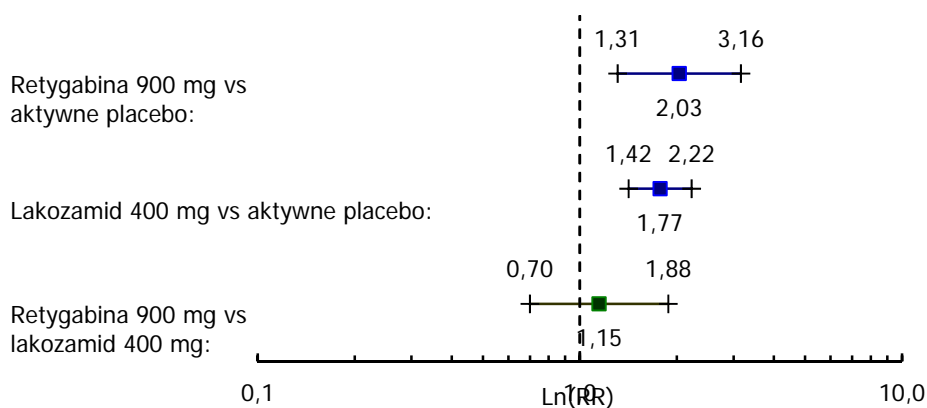
odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164]).



Wykres 297. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].



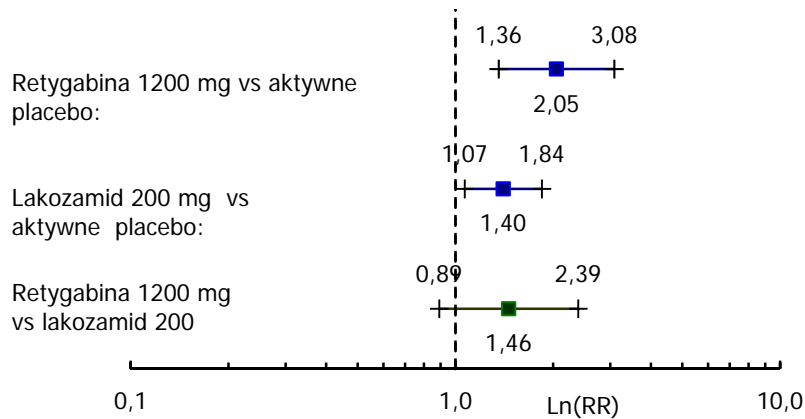
Wykres 298. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164]).



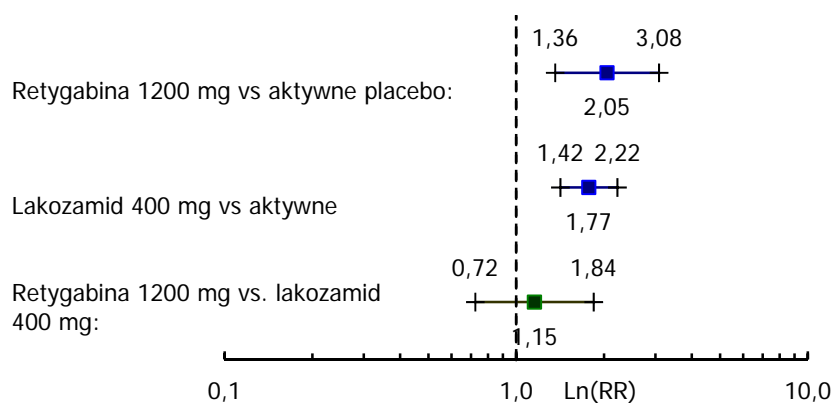
Wykres 299. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) -

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

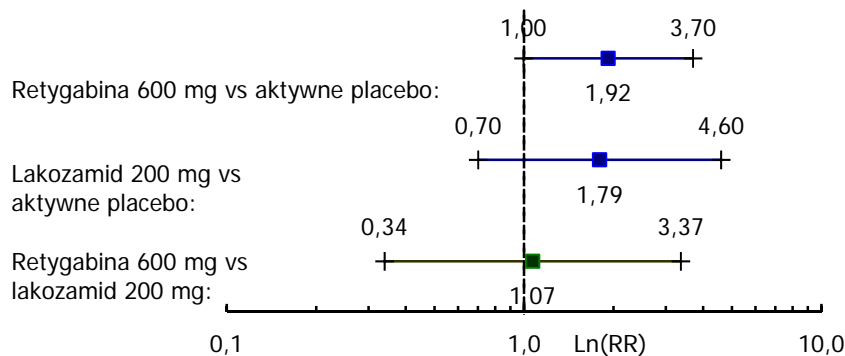


Wykres 300. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 50% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

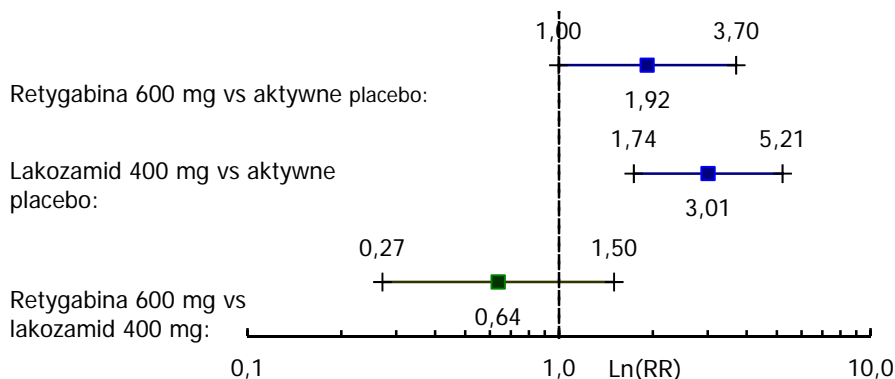


14.9.10.2. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła $\geq 75\%$

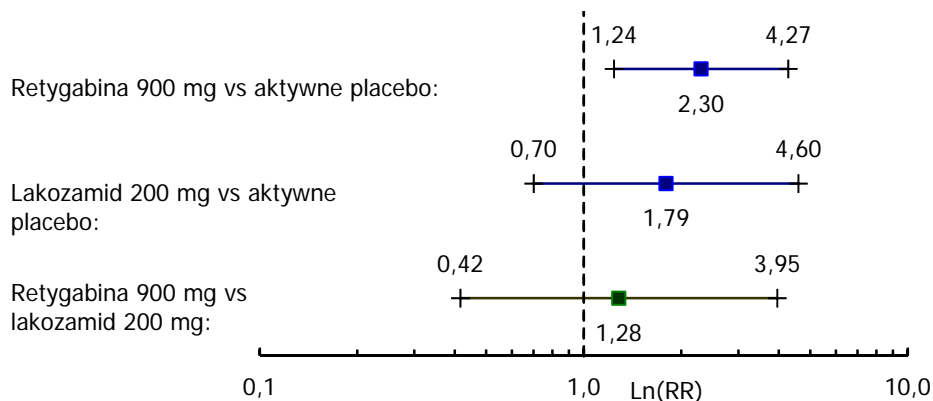
Wykres 301. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [164].



Wykres 302. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].



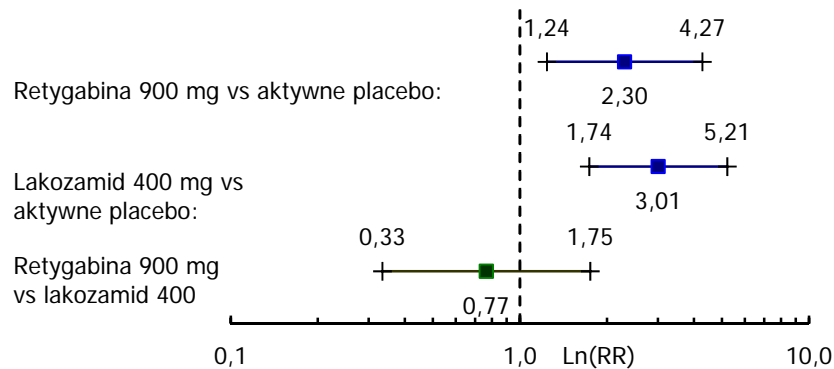
Wykres 303. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [164].



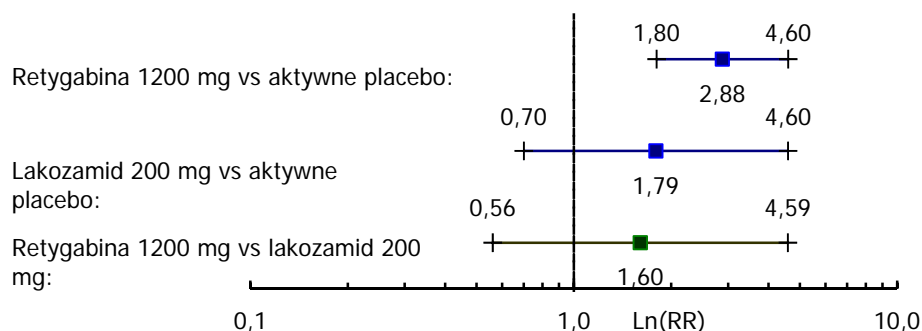
Wykres 304. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) -

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

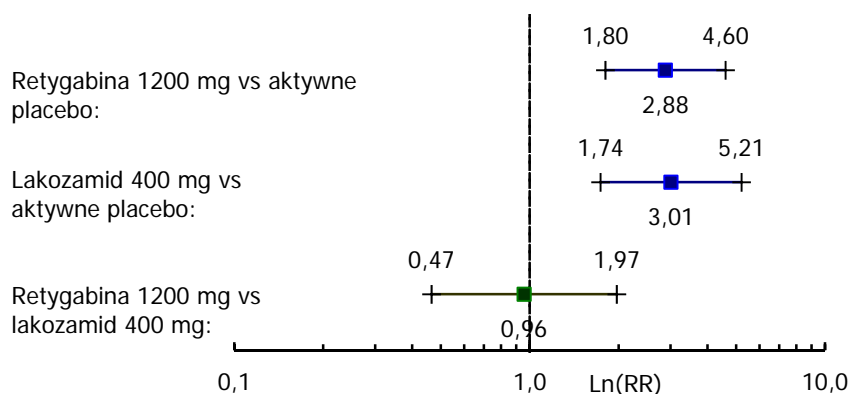
odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].



Wykres 305. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [164].

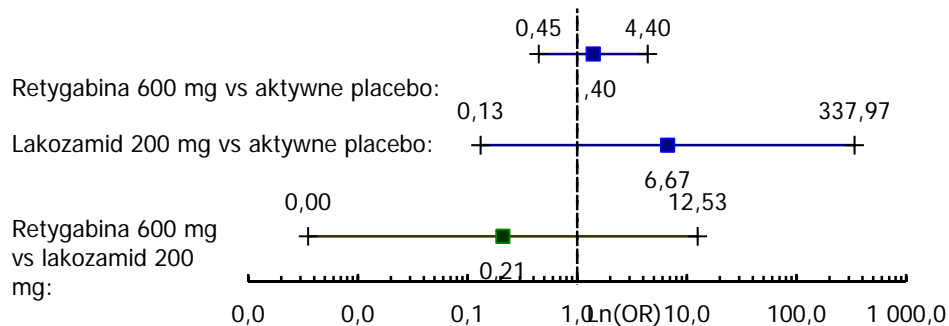


Wykres 306. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi (co najmniej 75% redukcja częstości napadów) metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].

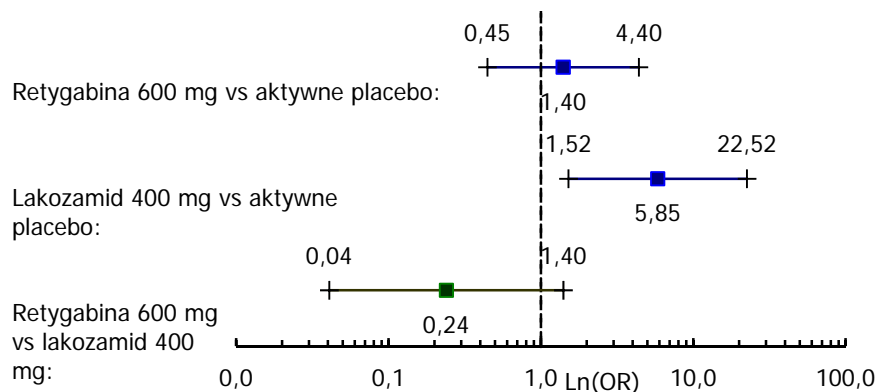


14.9.10.2. Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe

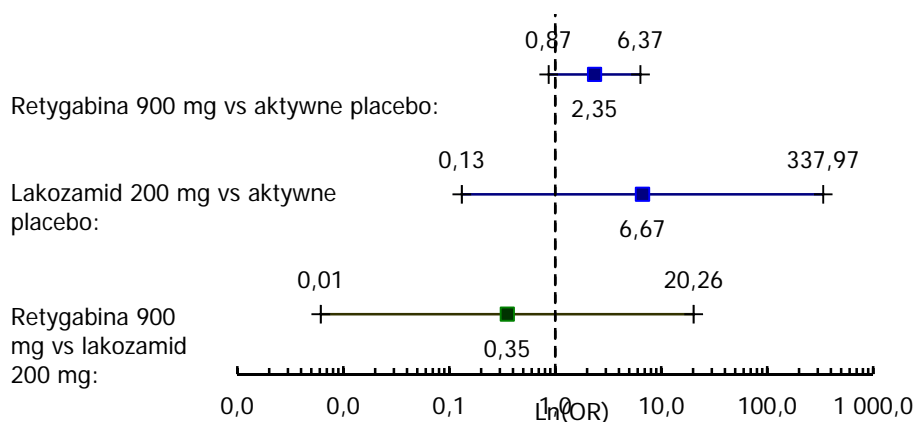
Wykres 307. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [164].



Wykres 308. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].

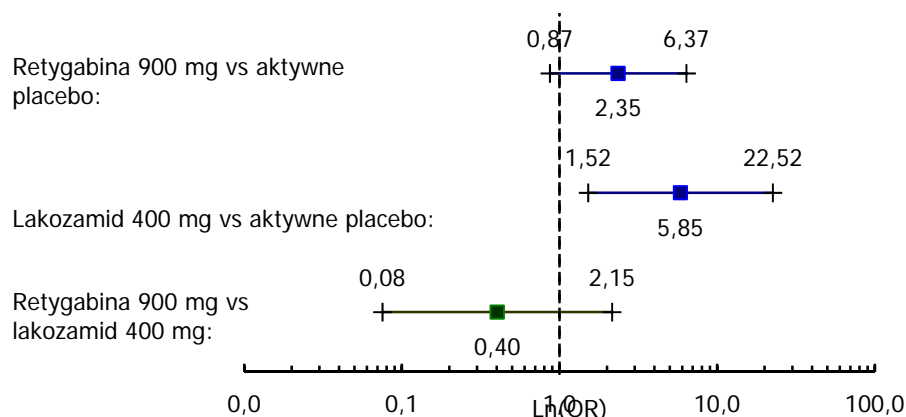


Wykres 309. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [164].

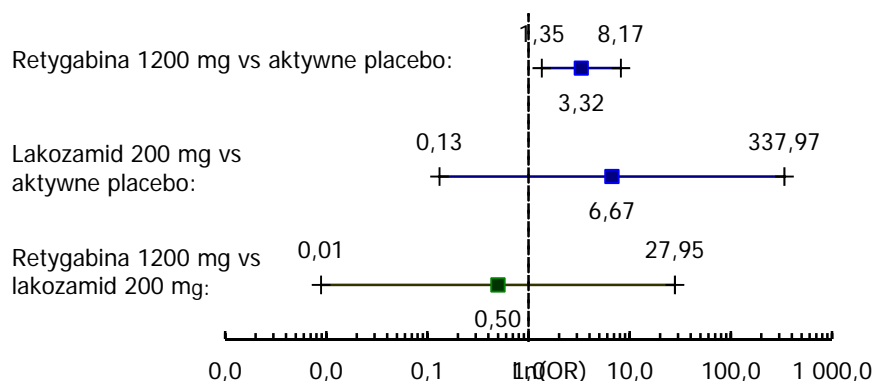


Wykres 310. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].

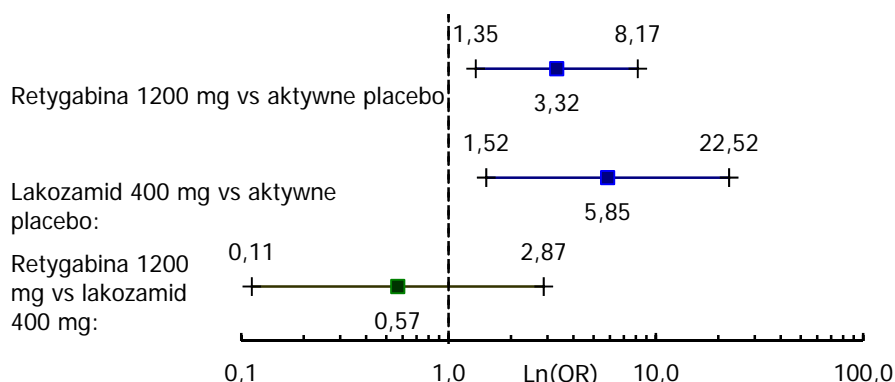
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Wykres 311. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs badanie [164].

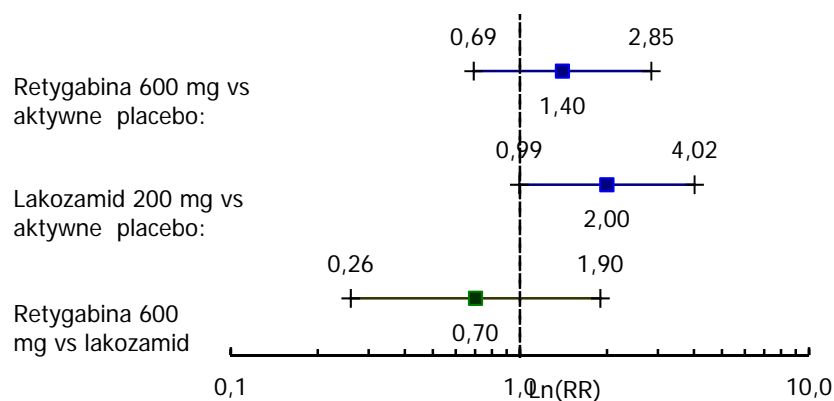


Wykres 312. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) - odsetek odpowiedzi u których nie występowały napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymującej metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [164].

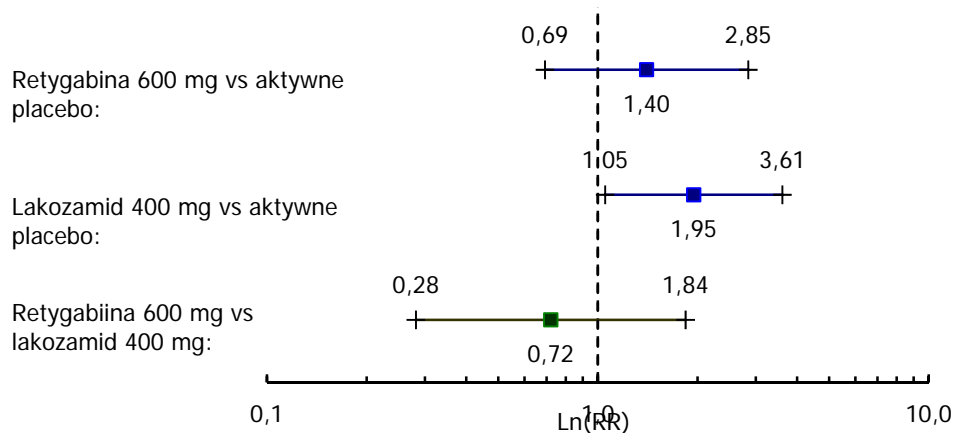


14.9.10.3. Profil bezpieczeństwa

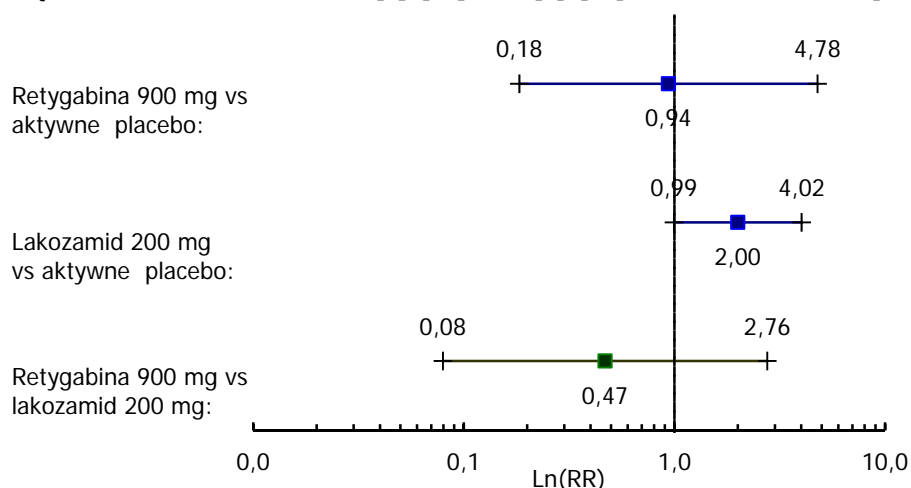
Wykres 313. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].



Wykres 314. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

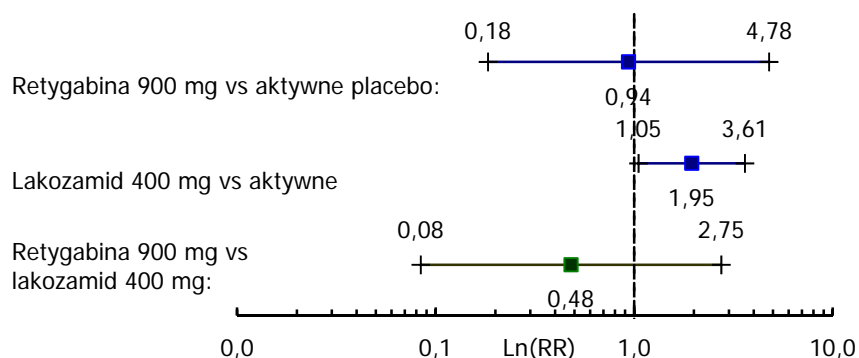


Wykres 315. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

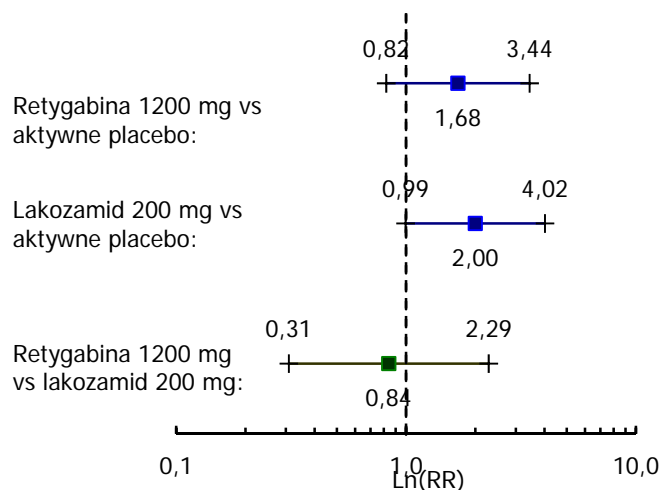


Wykres 316. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

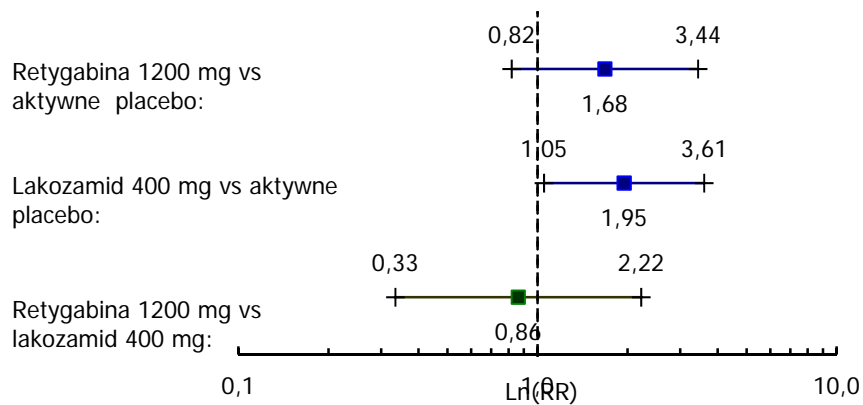
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



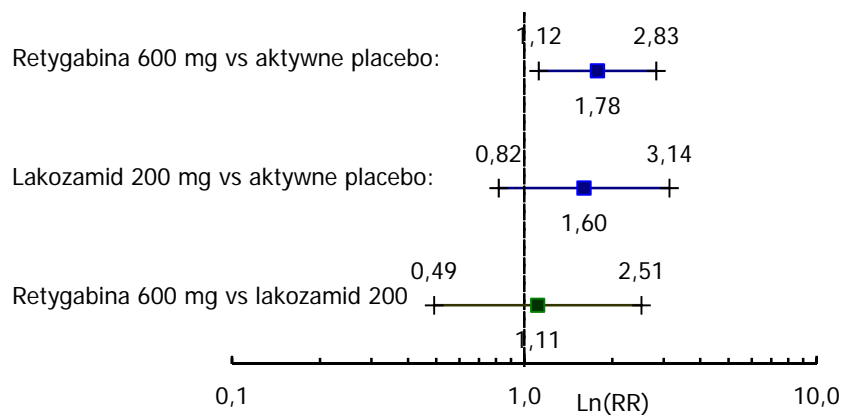
Wykres 317. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].



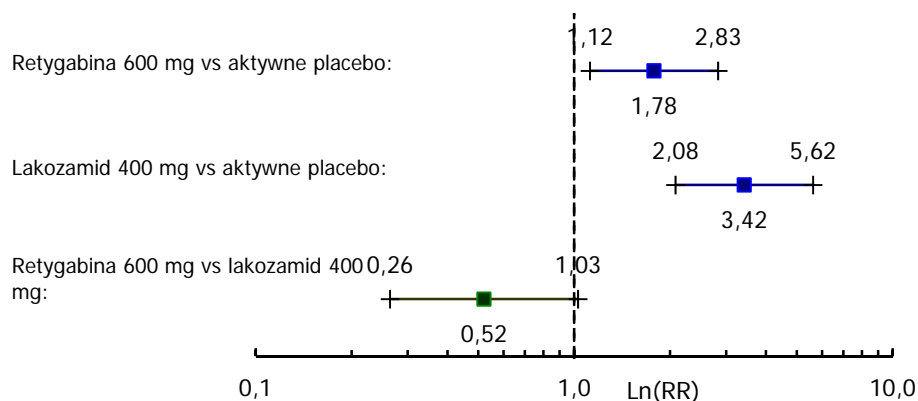
Wykres 318. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – poważne działania niepożądane - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].



Wykres 319. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

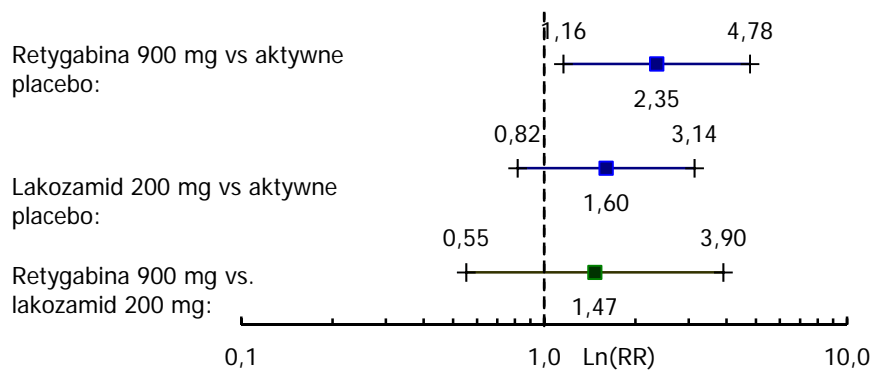


Wykres 320. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

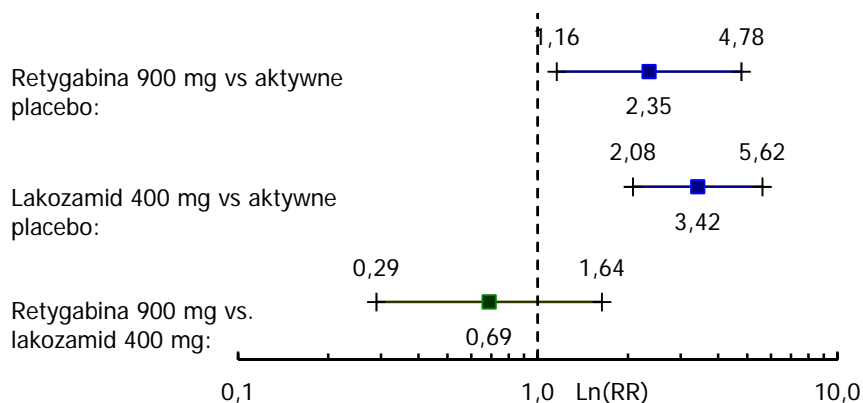


Wykres 321. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

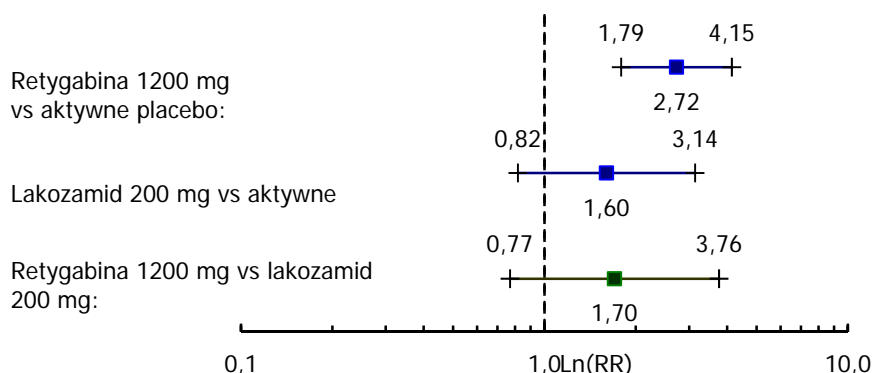
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



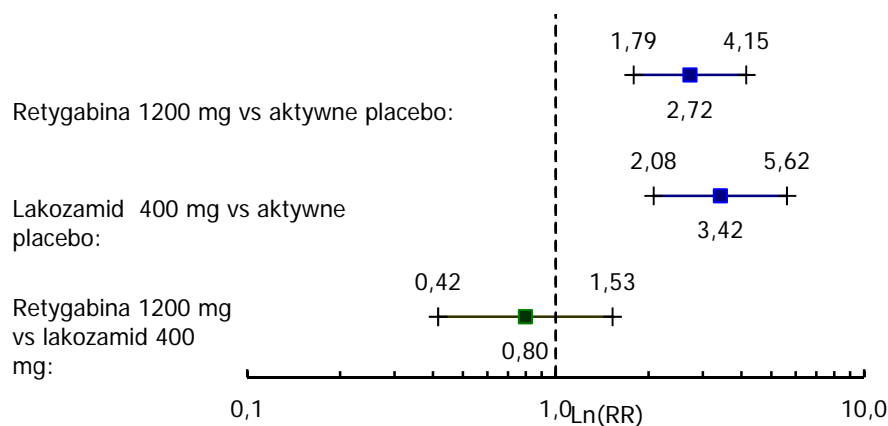
Wykres 322. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].



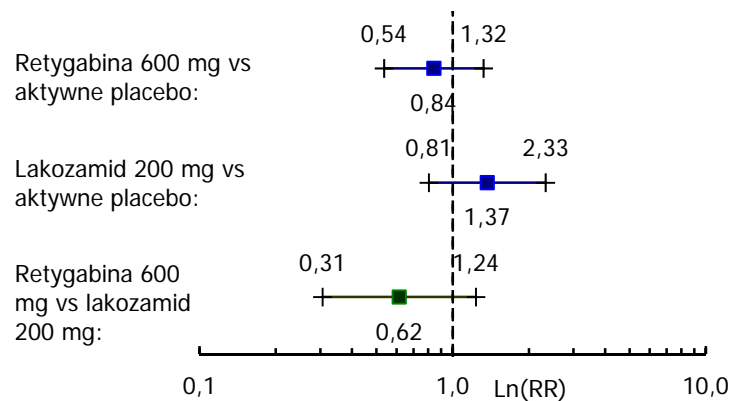
Wykres 323. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].



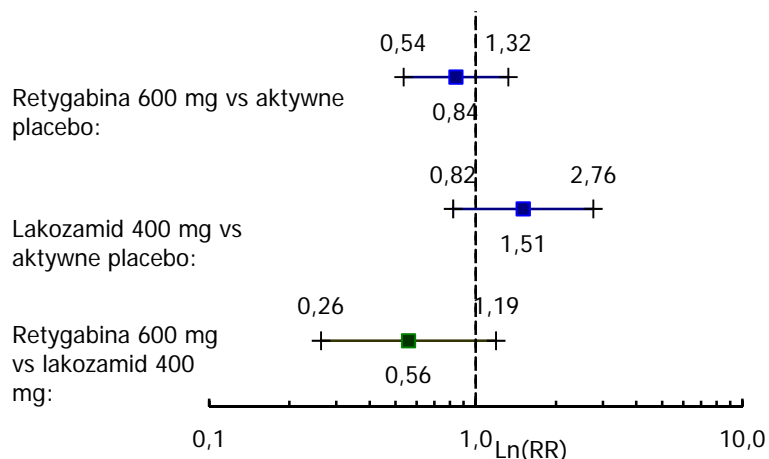
Wykres 324. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].



Wykres 325. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

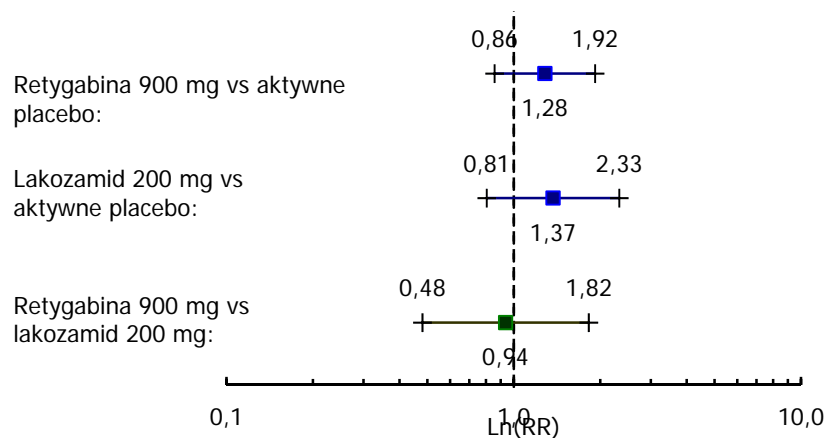


Wykres 326. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

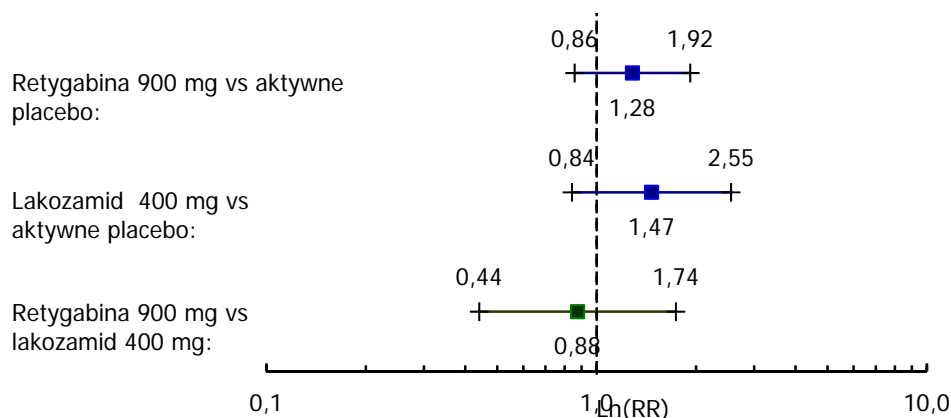


Wykres 327. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

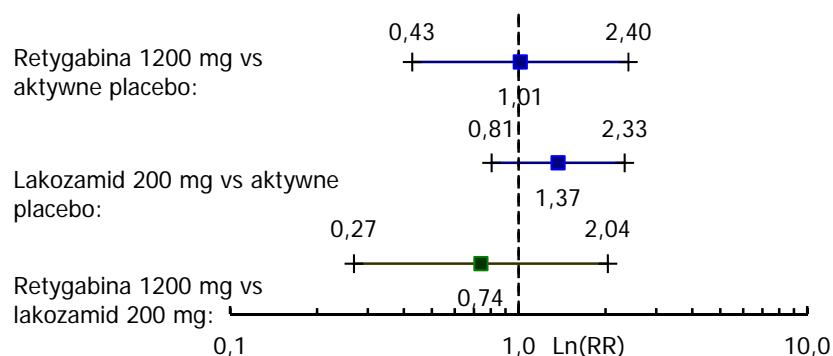
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



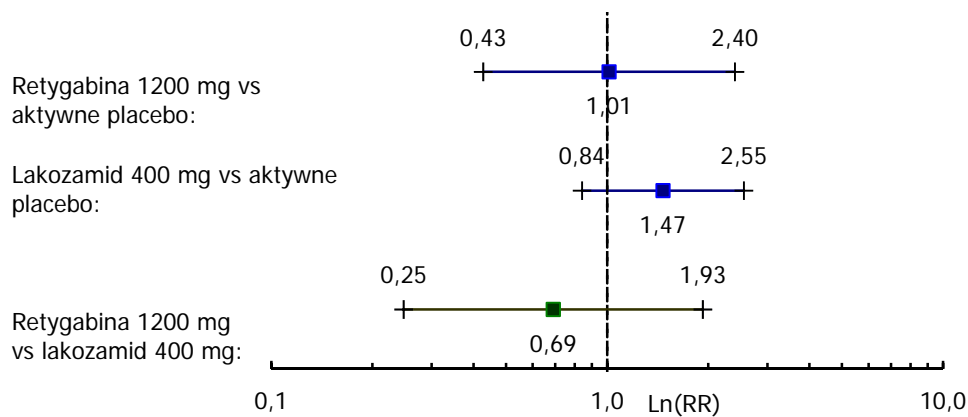
Wykres 328. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].



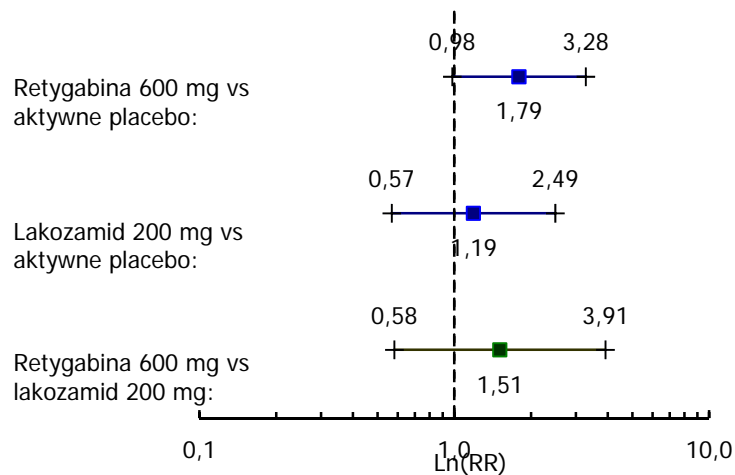
Wykres 329. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].



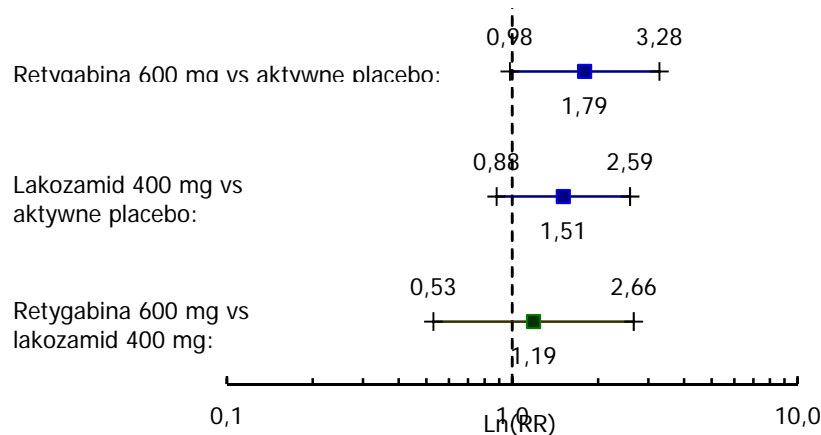
Wykres 330. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ból głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].



Wykres 331. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

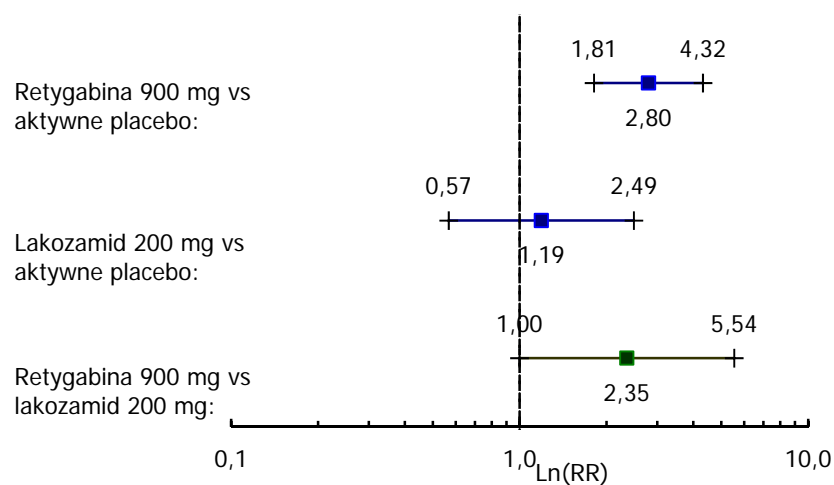


Wykres 332. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

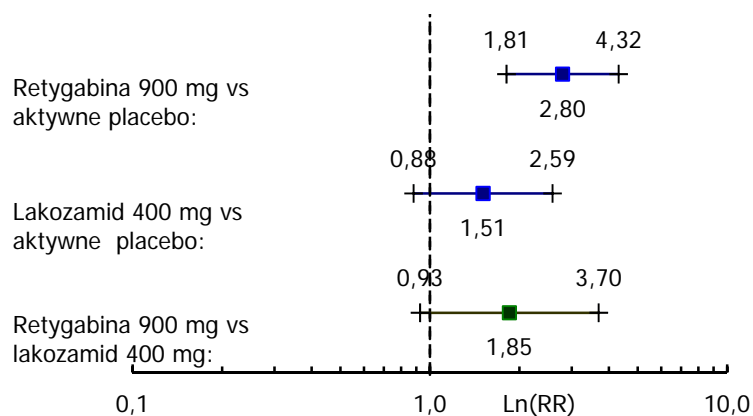


Wykres 333. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

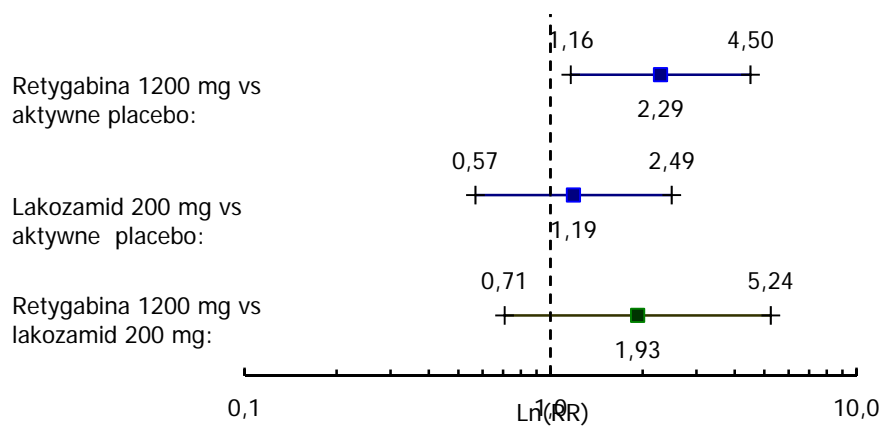
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



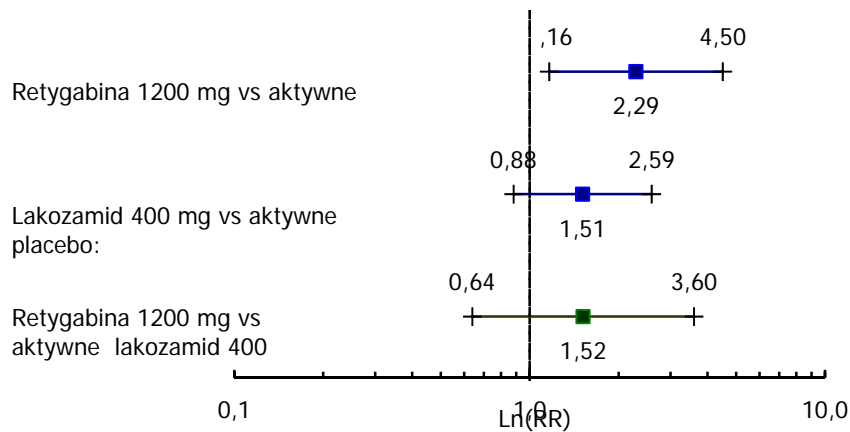
Wykres 334. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].



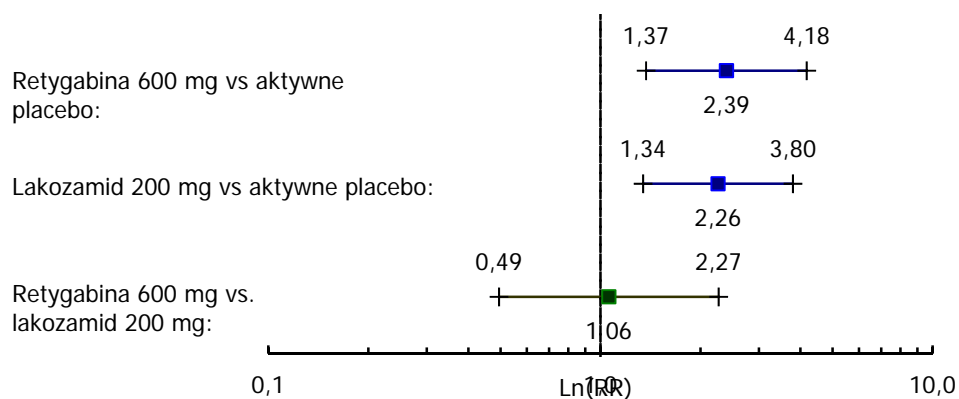
Wykres 335. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].



Wykres 336. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – senność - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

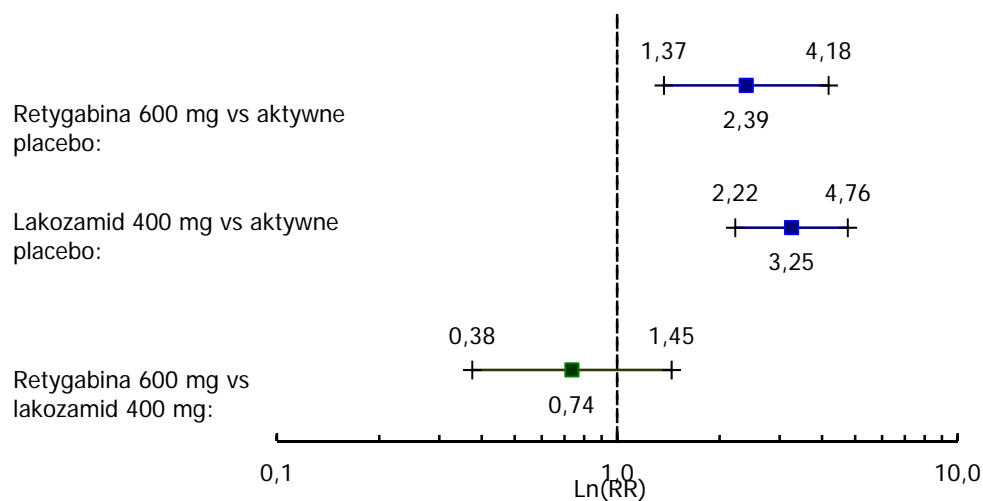


Wykres 337. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].

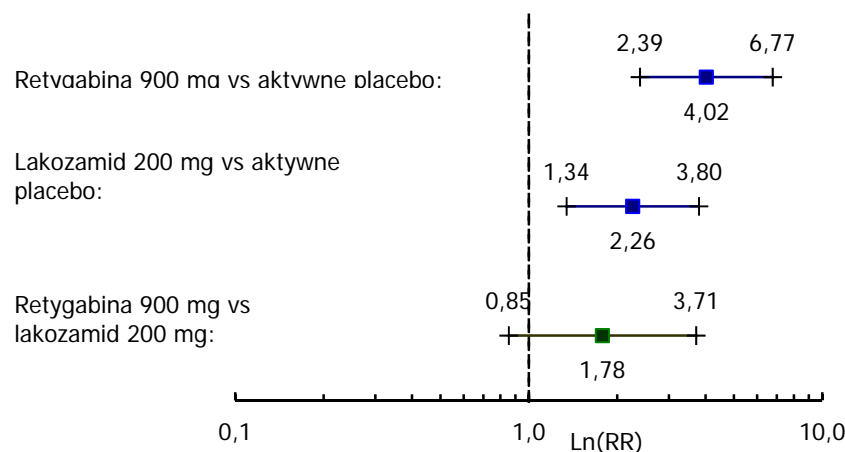


Wykres 338. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

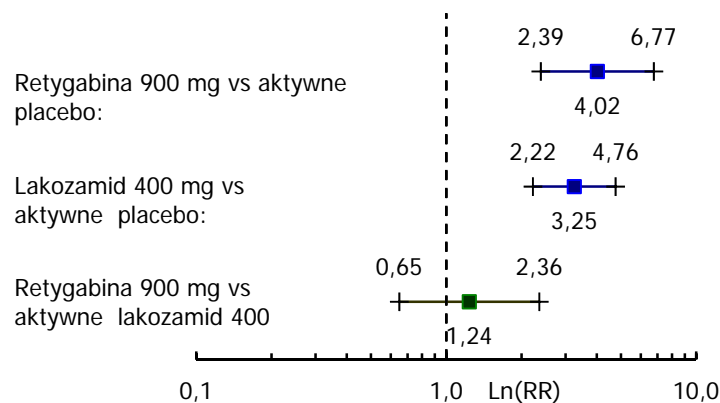
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



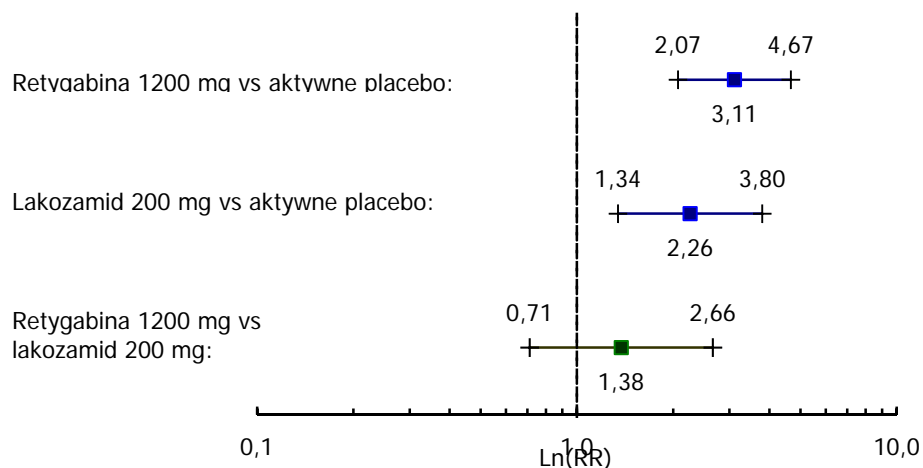
Wykres 339. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].



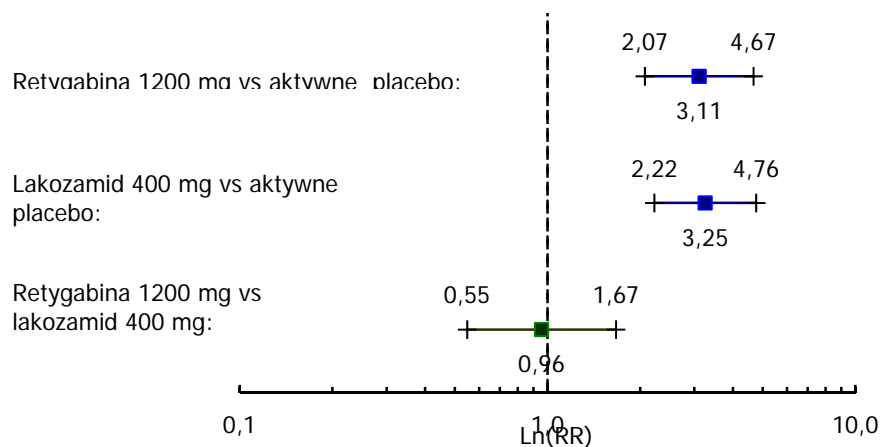
Wykres 340. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].



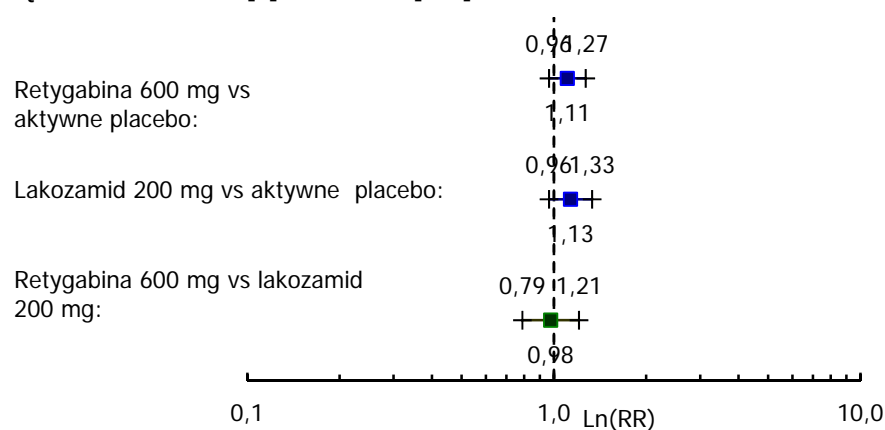
Wykres 341. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [163], [164].



Wykres 342. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy - metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

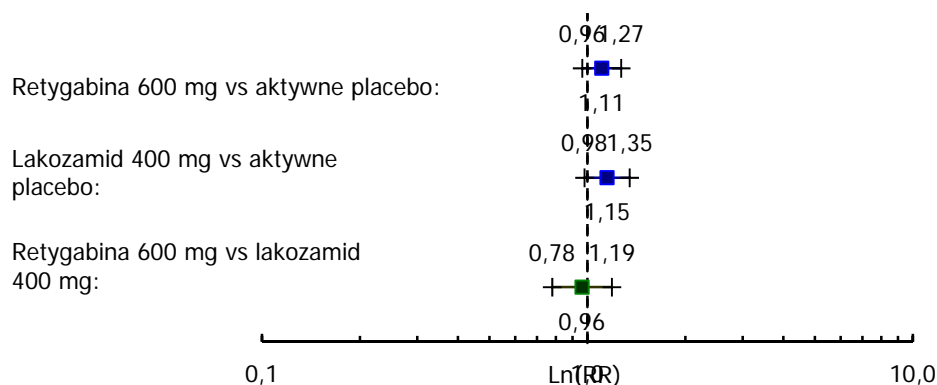


Wykres 343. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].

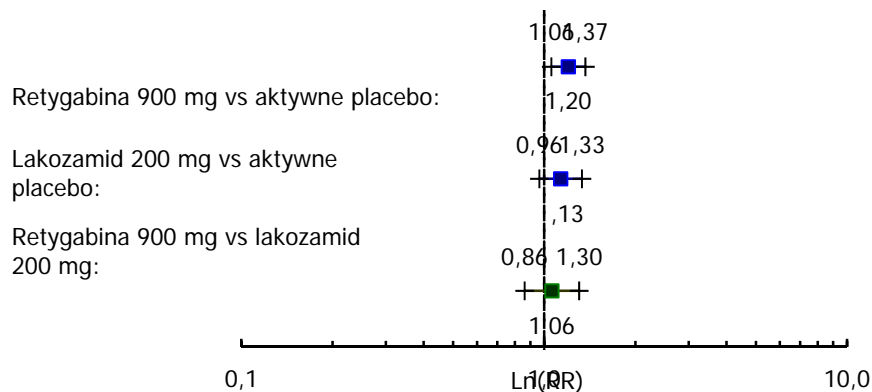


Wykres 344. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].

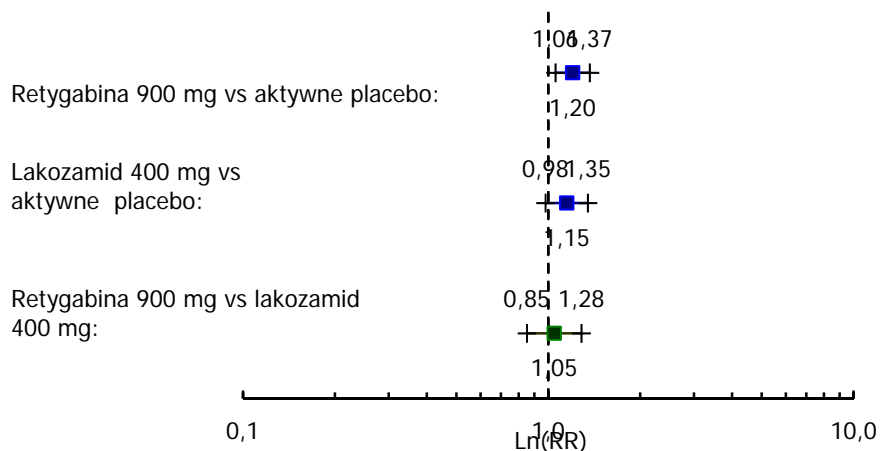
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



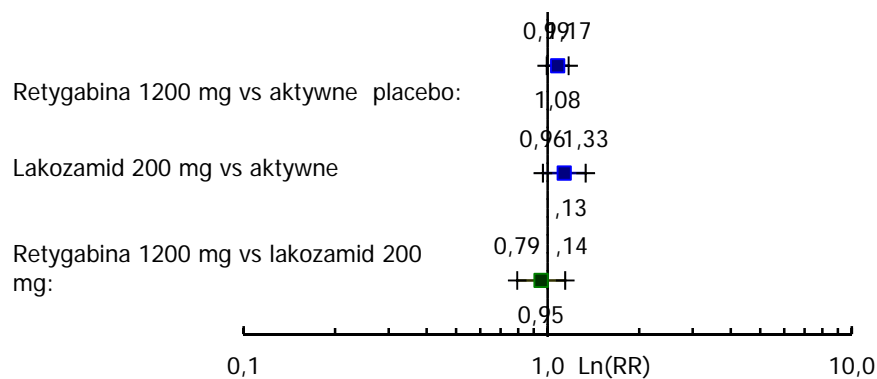
Wykres 345. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].



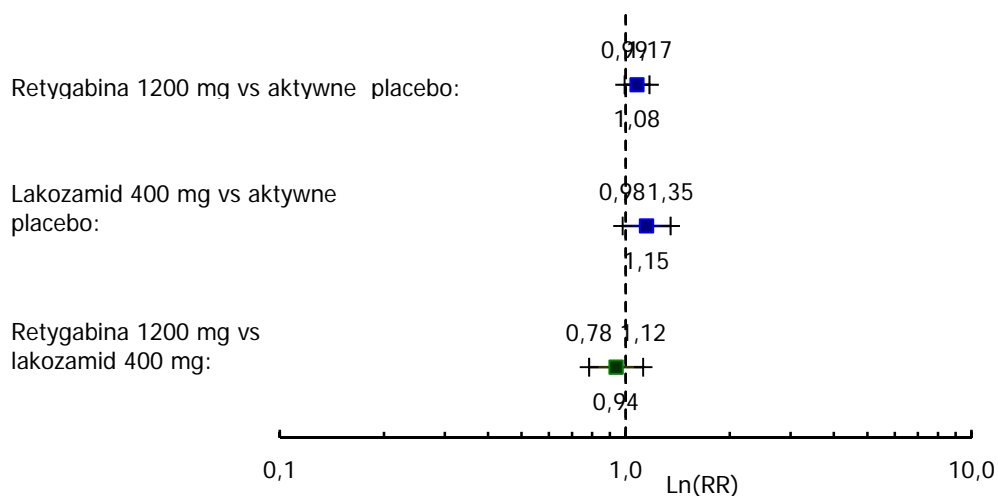
Wykres 346. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].



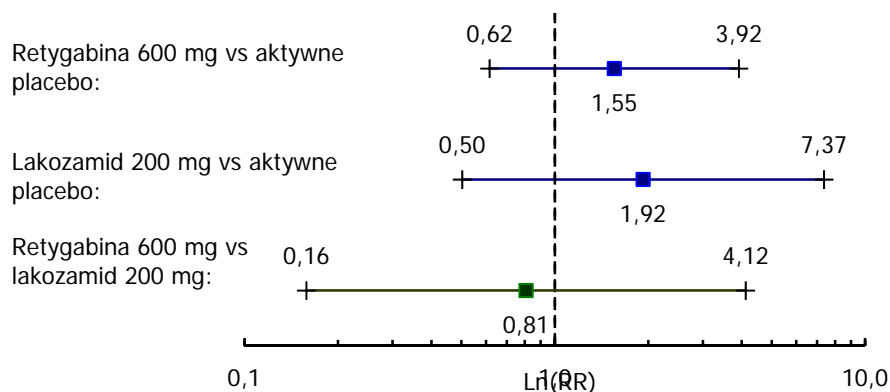
Wykres 347. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].



Wykres 348. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakoamid 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – jakiegokolwiek działania niepożądane - badanie 302 [5] vs badanie [164].

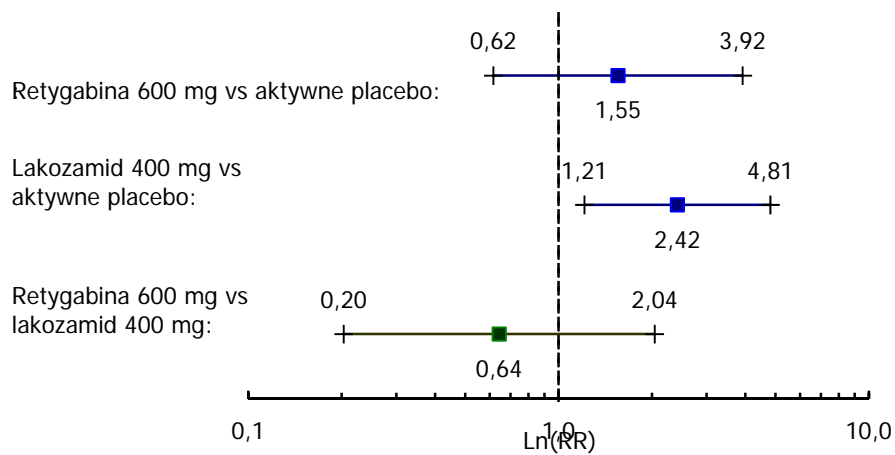


Wykres 349. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakoamid 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].

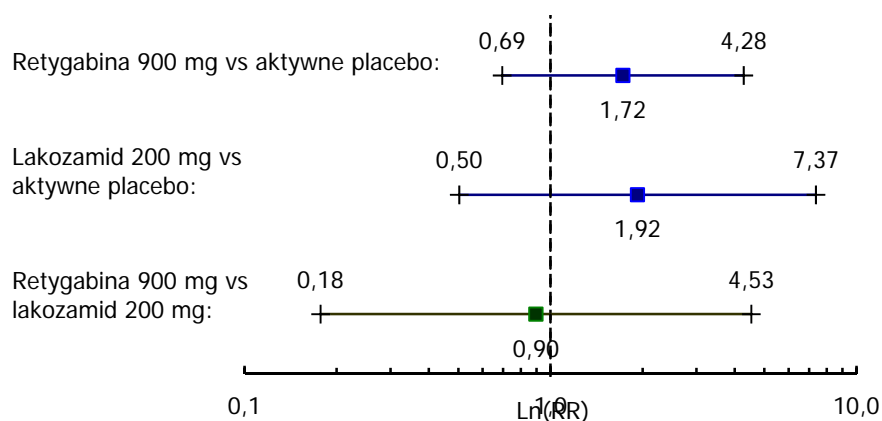


Wykres 350. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakoamid 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

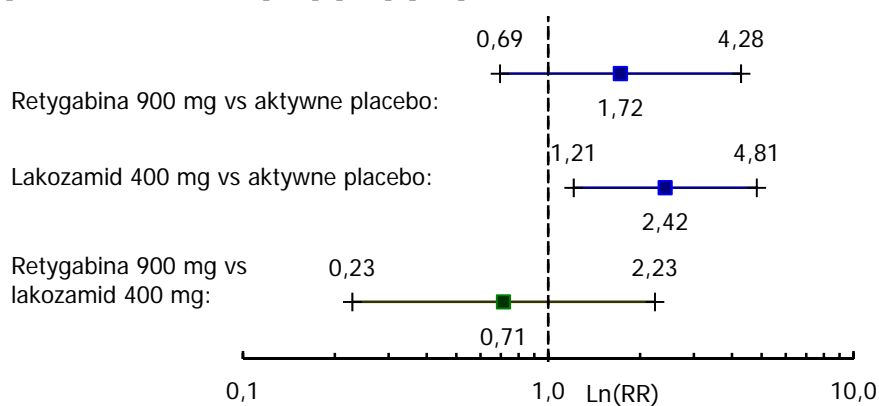
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



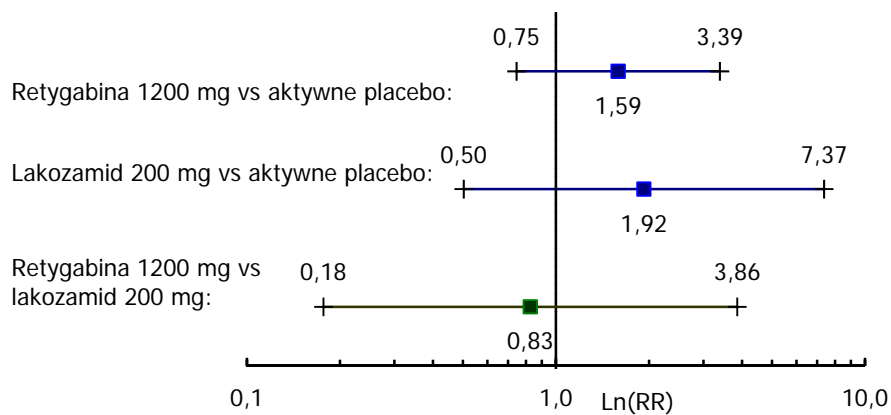
Wykres 351. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].



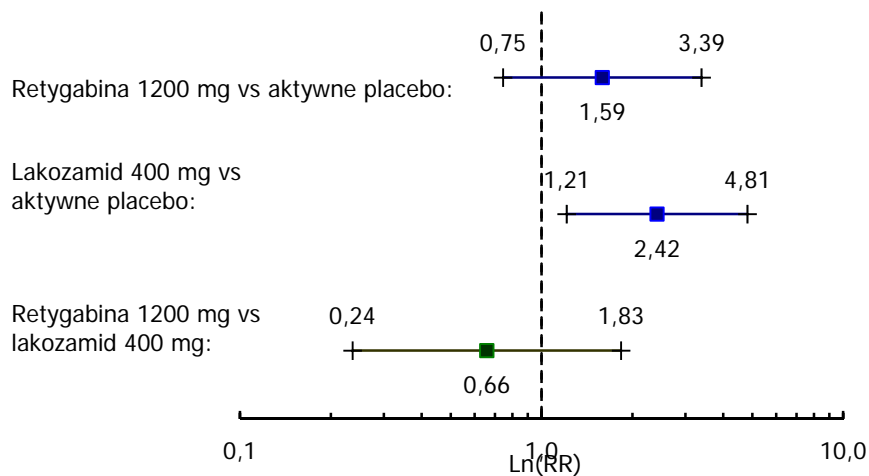
Wykres 352. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].



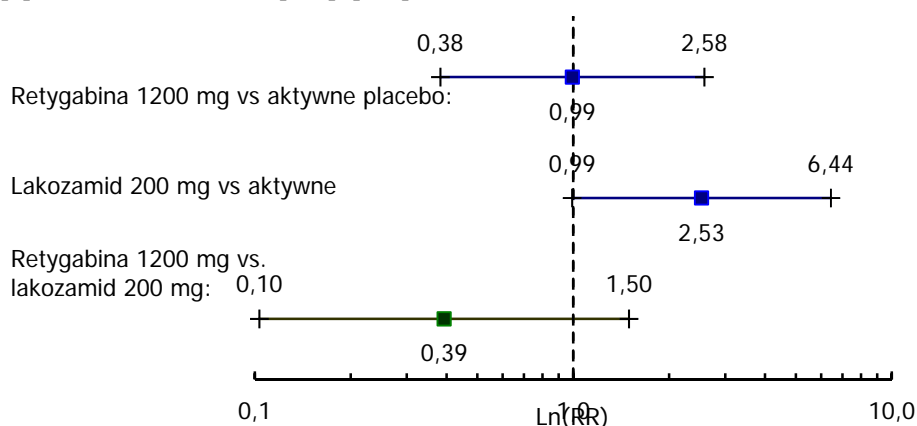
Wykres 353. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].



Wykres 354. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – nudności – badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

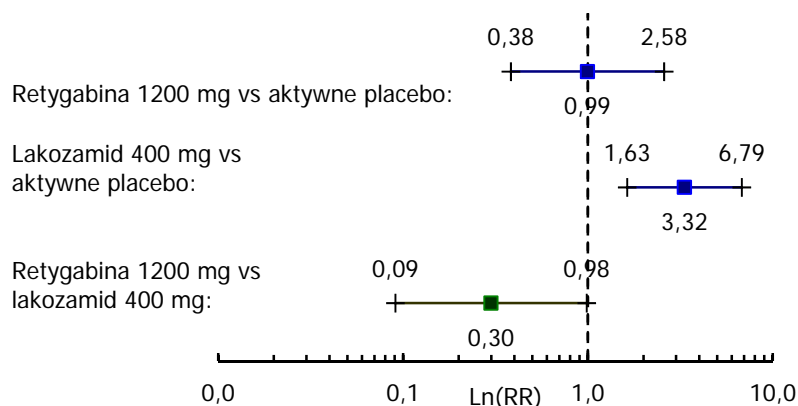


Wykres 355. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – wymioty – badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].

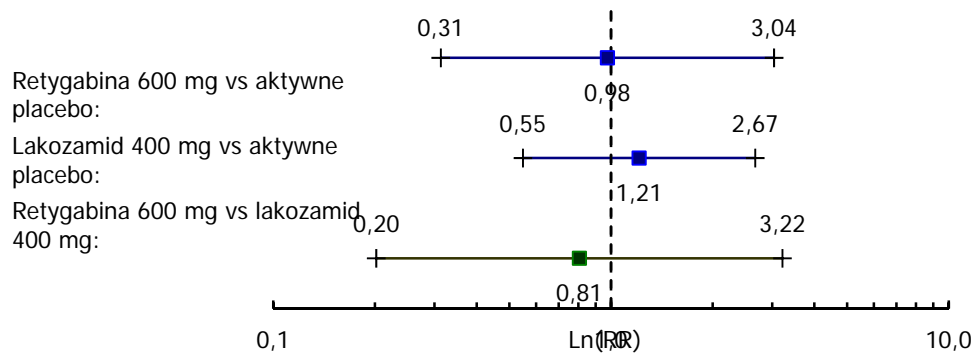


Wykres 356. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – wymioty – badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

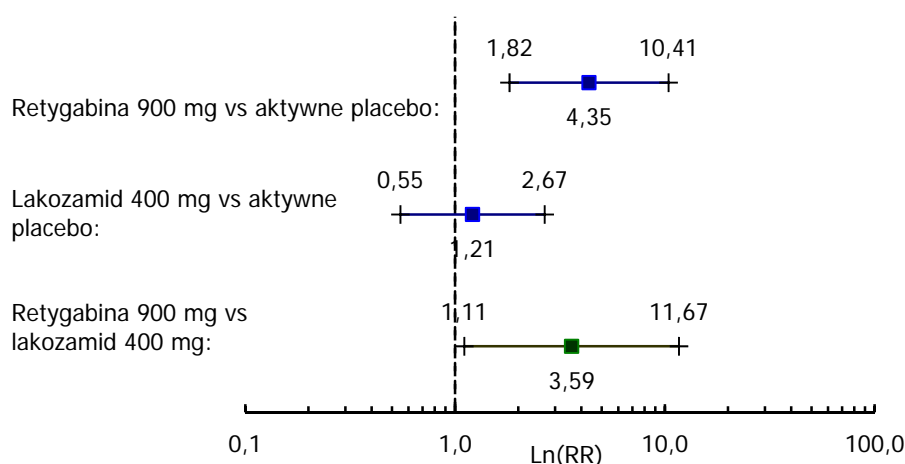
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



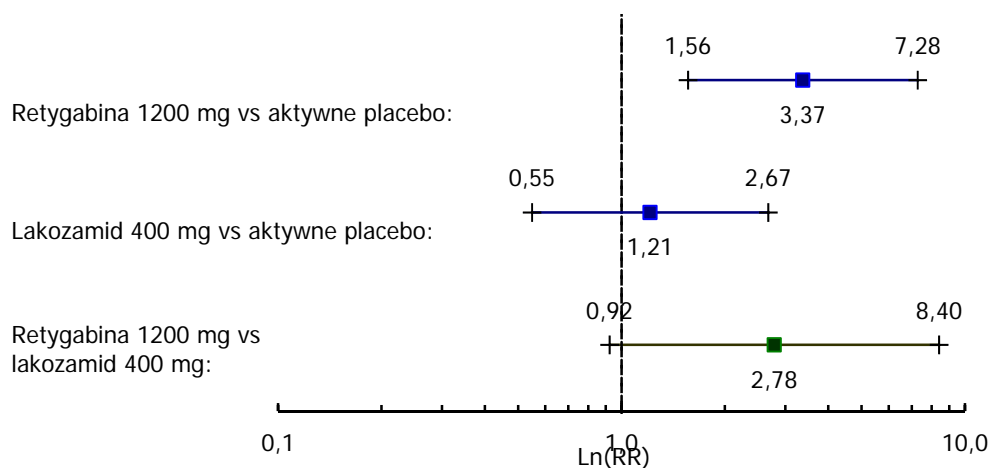
Wykres 357. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – drżenie – metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [162].



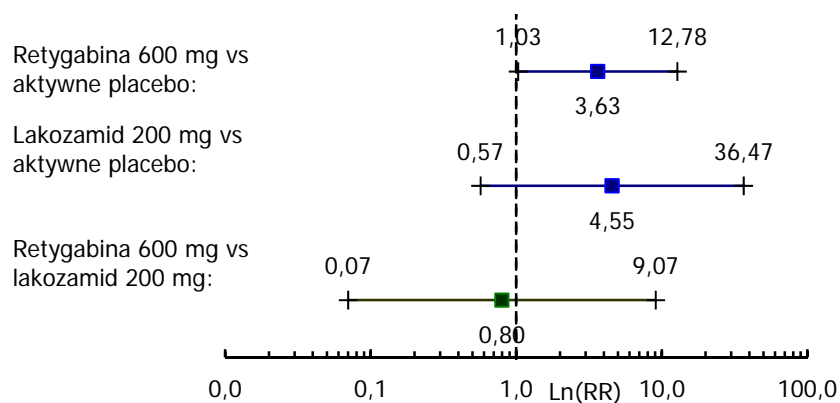
Wykres 358. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – drżenie – metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [162].



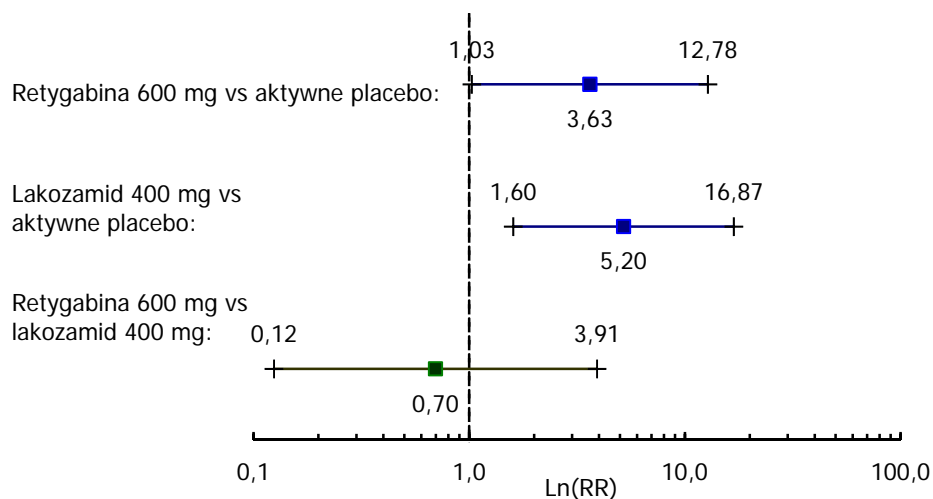
Wykres 359. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – drżenie – metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [162].



Wykres 360. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia koordynacji – badanie 302 [5] vs badanie [162].

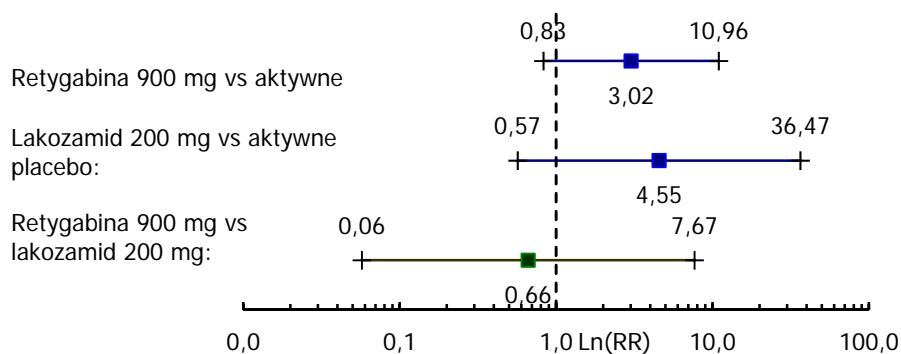


Wykres 361. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia koordynacji – badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163][164].

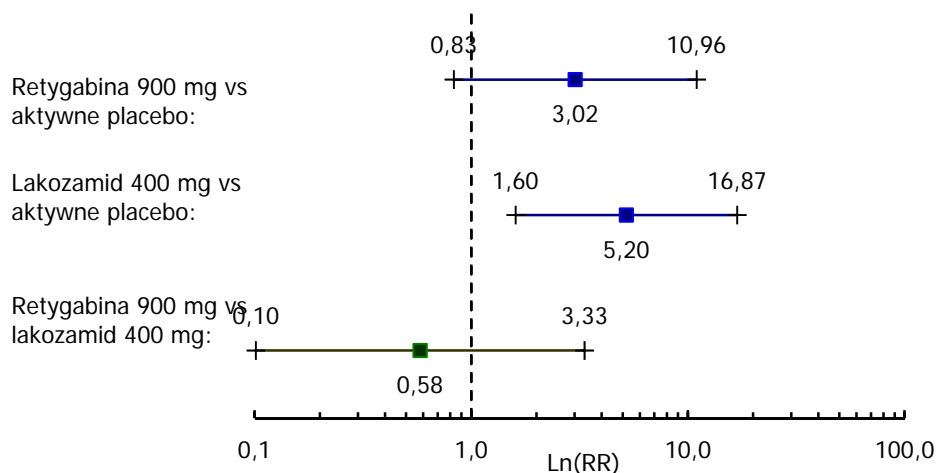


Wykres 362. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia koordynacji – badanie 302 [5] vs badanie [162].

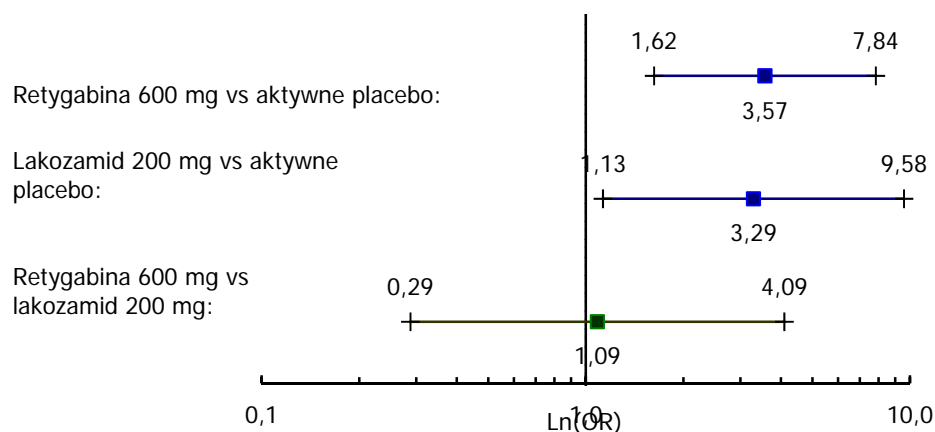
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



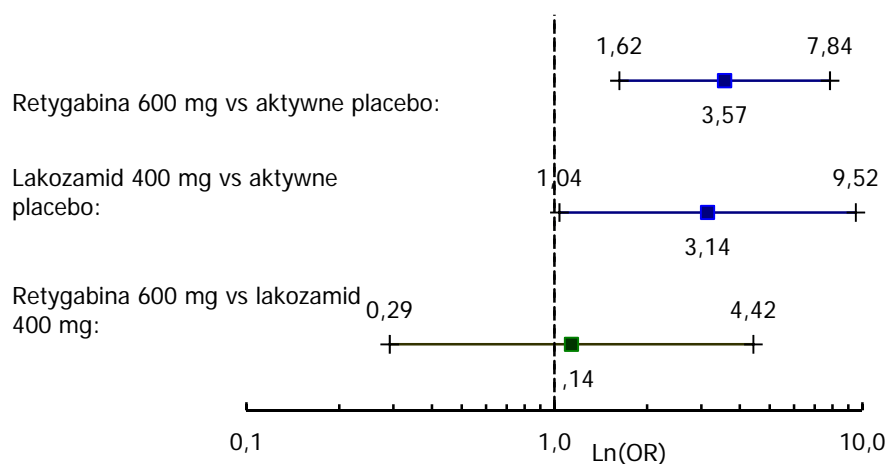
Wykres 363. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zaburzenia koordynacji - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163].



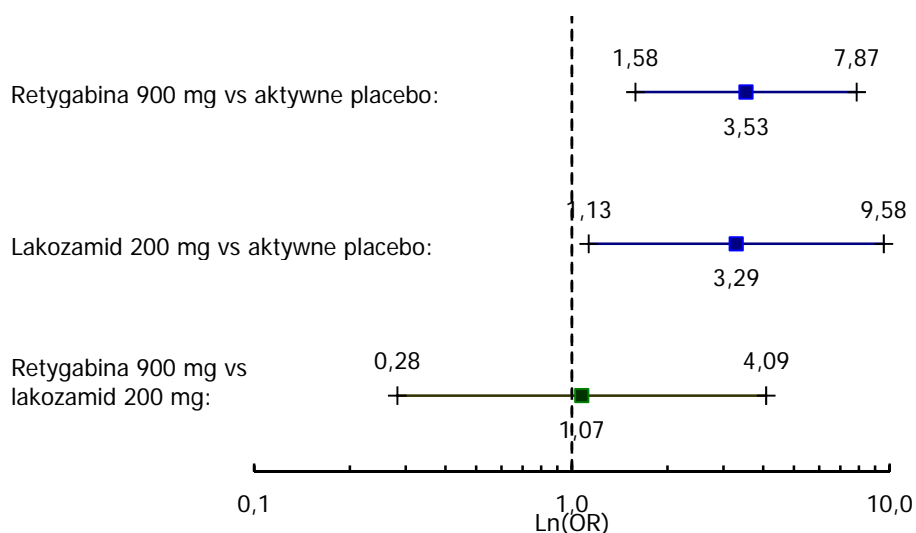
Wykres 364. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [163][164].



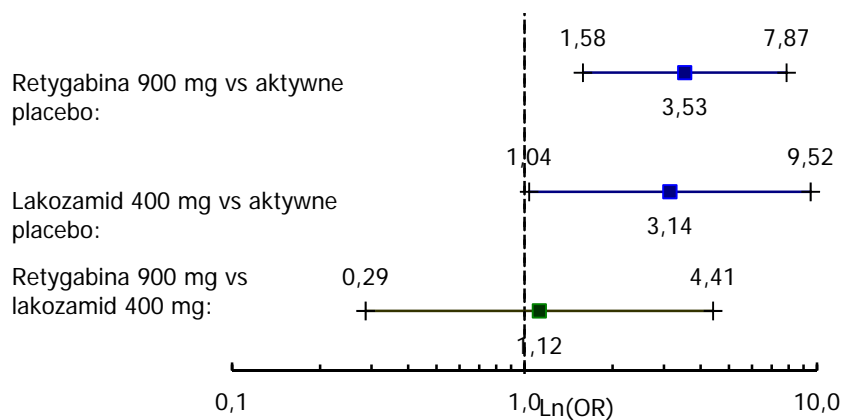
Wykres 365. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [163][164].



Wykres 366. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [163][164].

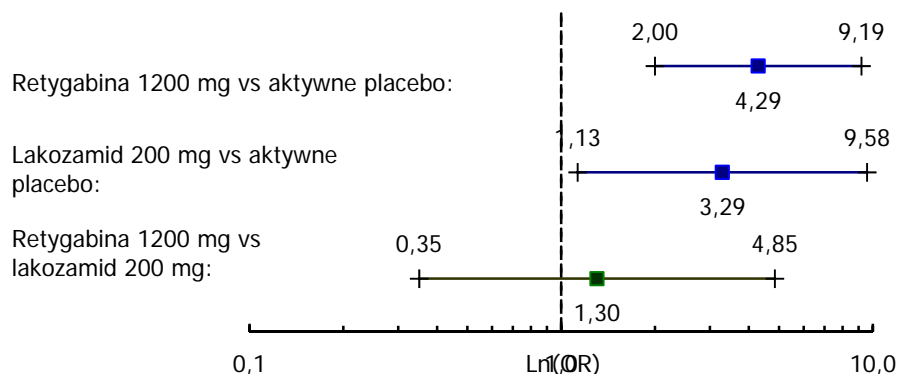


Wykres 367. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5] vs badanie [163][164].

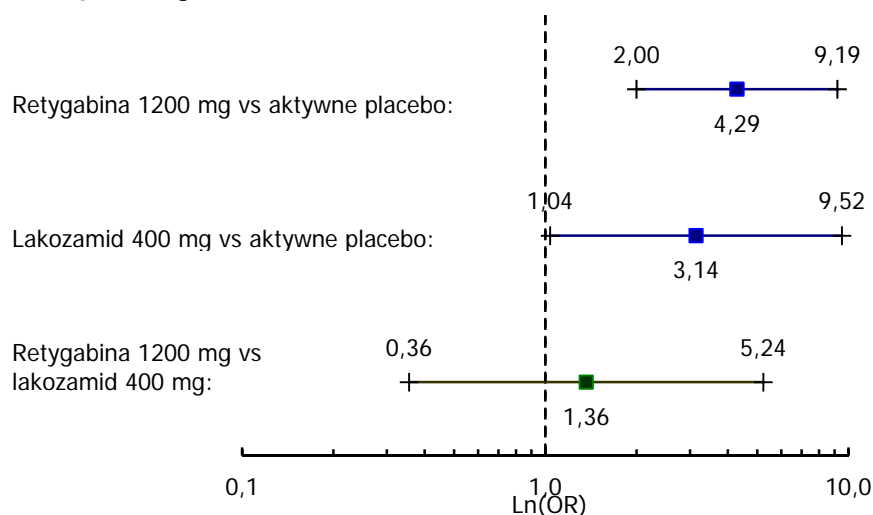


Wykres 368. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [163].

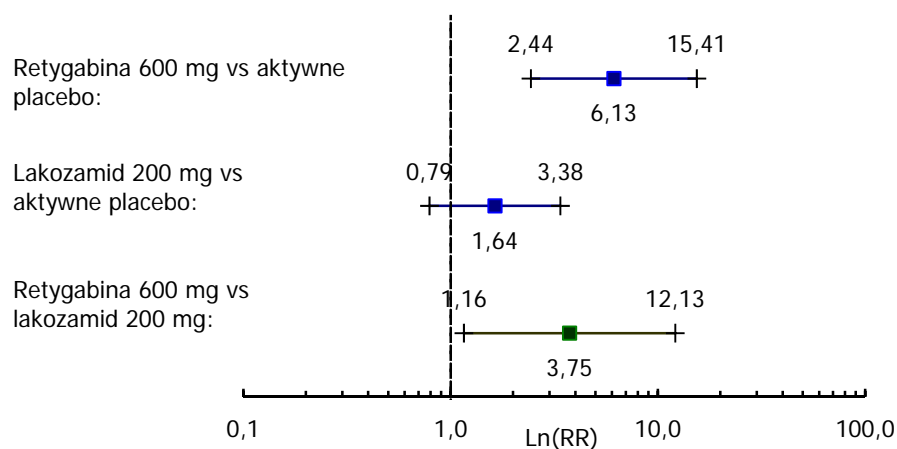
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



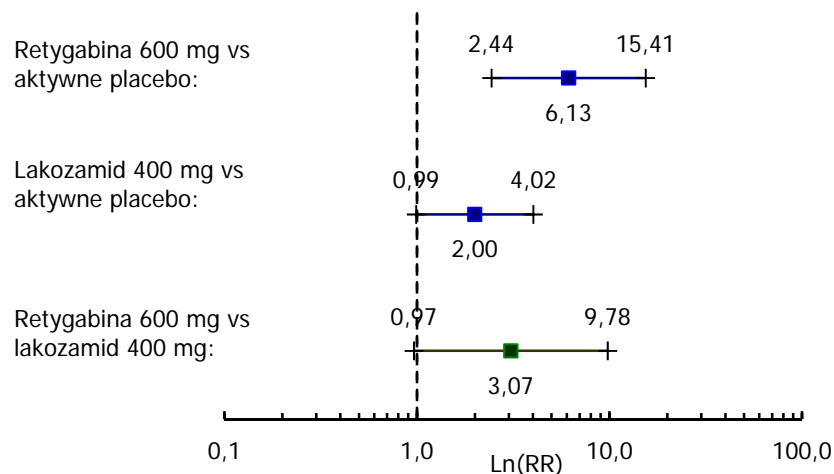
Wykres 369. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zawroty głowy pochodzenia błędnikowego - metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8] vs badanie [163].



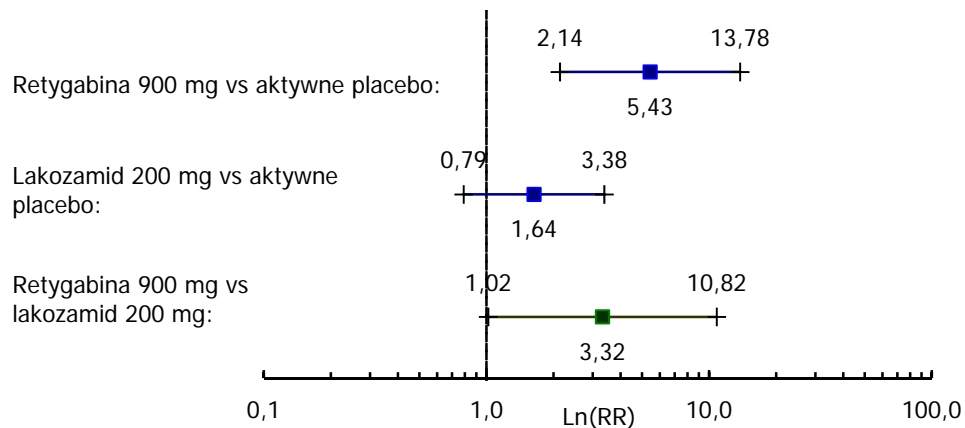
Wykres 370. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 302 [5]) vs metaanaliza badań [163], [164].



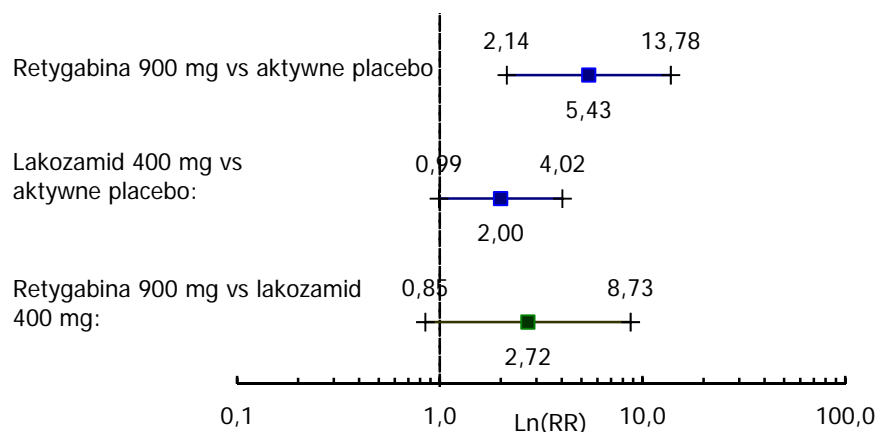
Wykres 371. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 302 [5]) vs metaanaliza badań [163], [164].



Wykres 372. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].

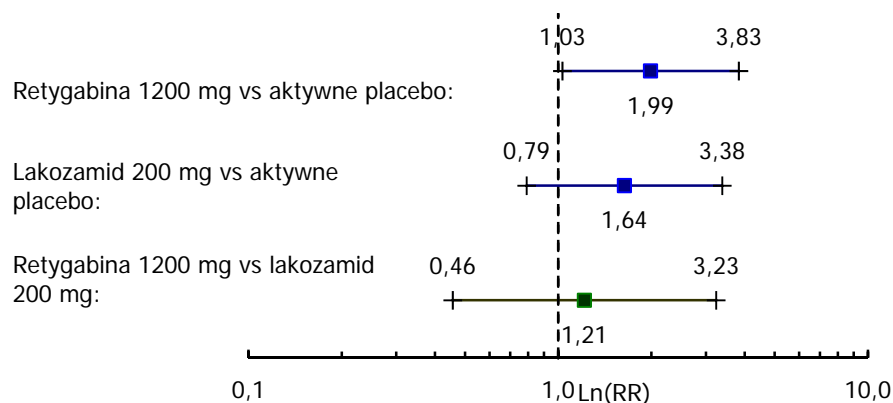


Wykres 373. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].

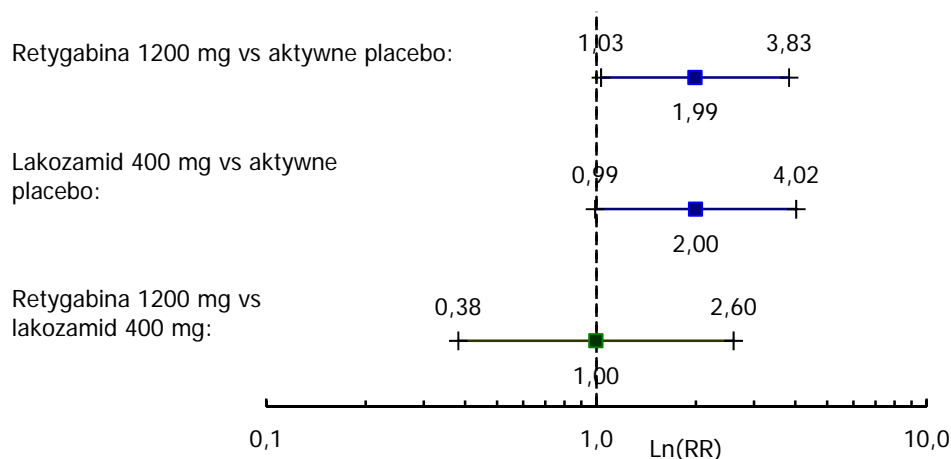


Wykres 374. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakoamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].

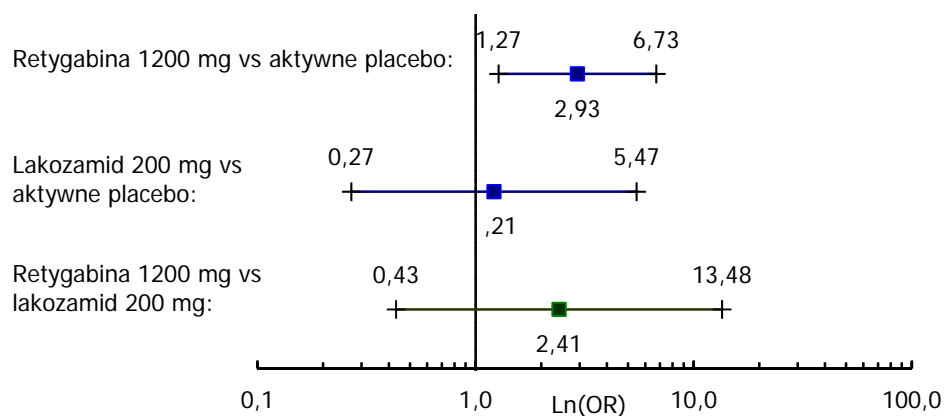
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



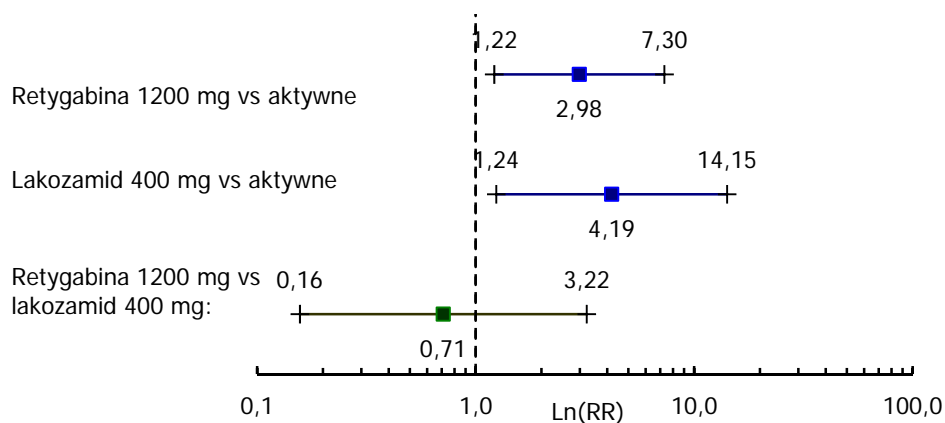
Wykres 375. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – zmęczenie - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].



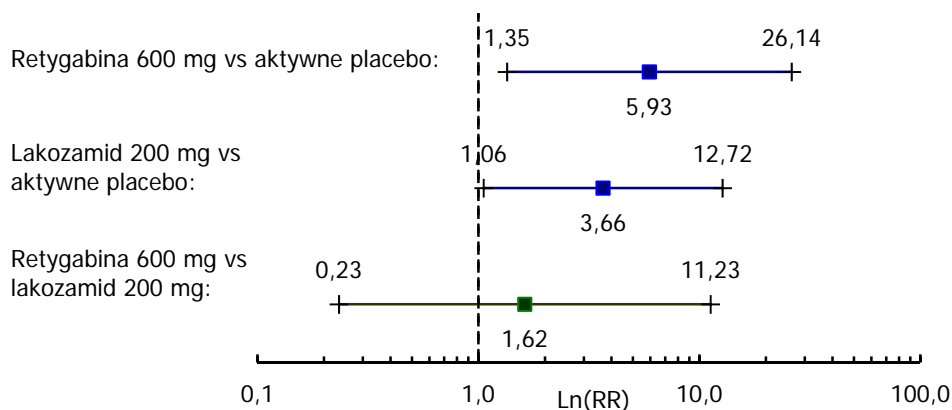
Wykres 376. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ataksja - badanie 301 [8] vs badanie [164].



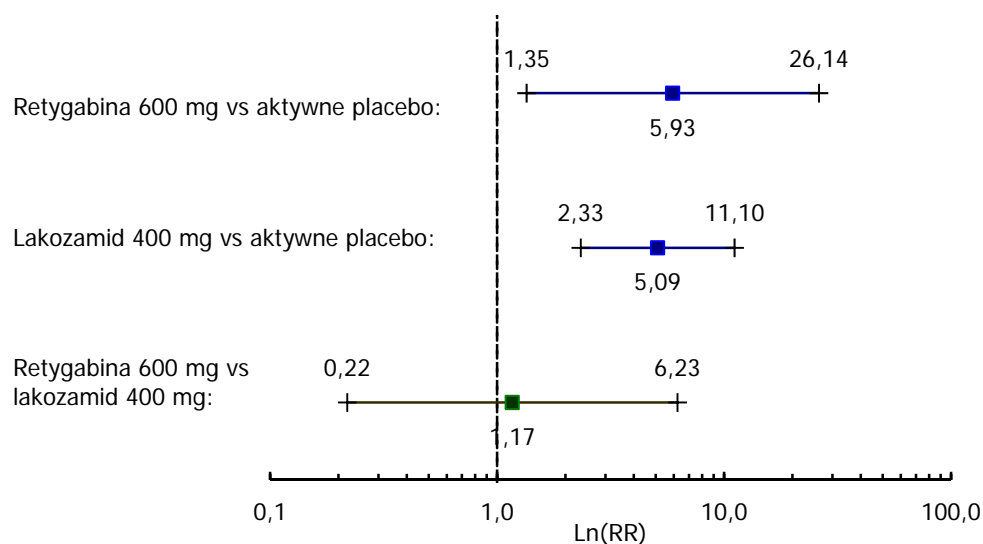
Wykres 377. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – ataksja - badanie 301 [8] vs badanie [164].



Wykres 378. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].

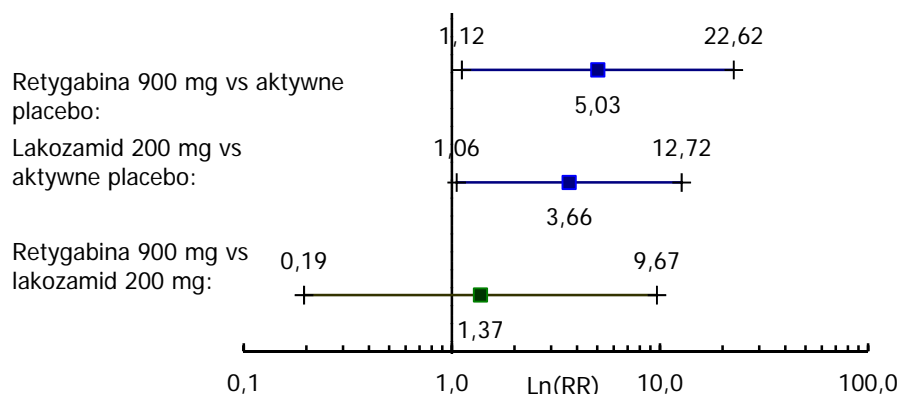


Wykres 379. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 600 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

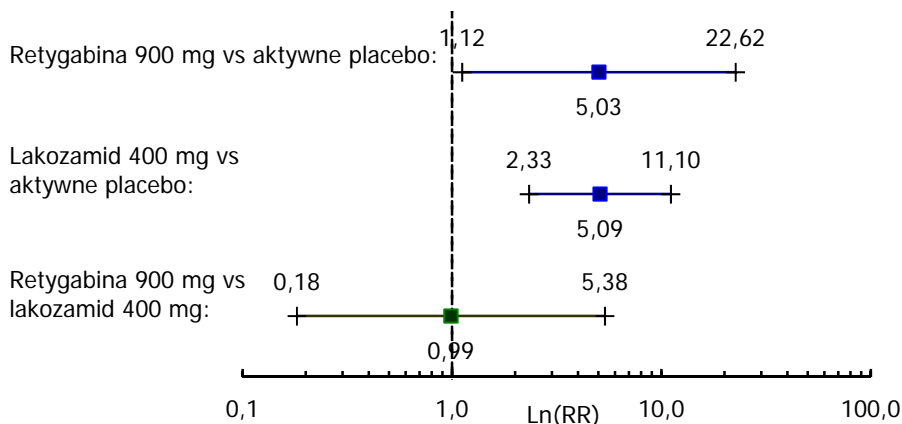


Wykres 380. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [163], [164].

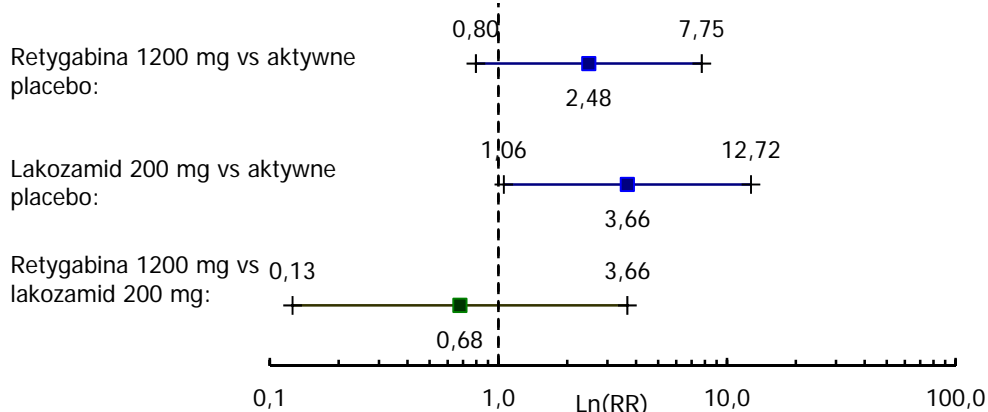
Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



Wykres 381. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 900 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 302 [5] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

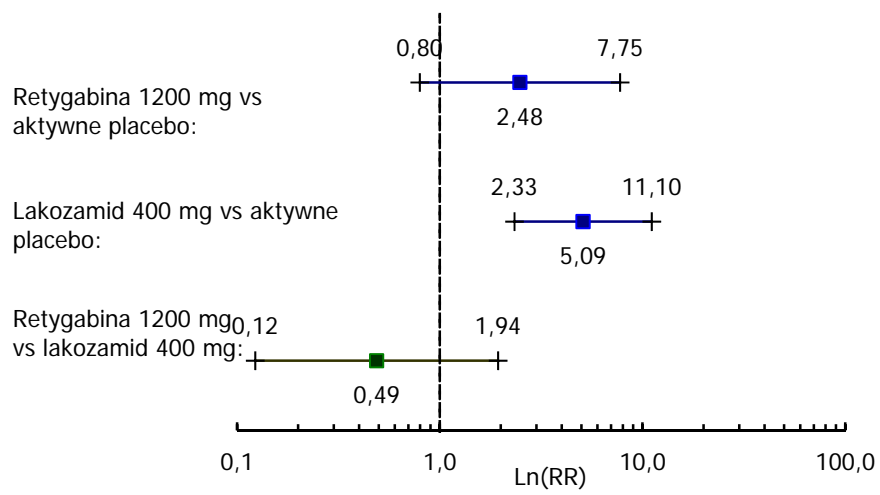


Wykres 382. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 200 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [163], [164].



Wykres 383. Analiza bezpieczeństwa retygabiny 1200 mg/dobę w porównaniu do lakozamidu 400 mg/dobę jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu padaczki lekoopornej (III linia leczenia) – podwójne widzenie - badanie 301 [8] vs metaanaliza badań [162], [163], [164].

14.9. Wykresy uzupełniające analizę efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).



Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.10. Charakterystyki Produktów Leczniczych

14.10.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trobalt® (retygabina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Trobalt® firmy GSK [183].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

kod ATC: N 03 AX 21.

Mechanizm działania:

Retygabina wpływa na działanie kanałów potasowych umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu. Kanały potasowe są jednymi z kanałów jonowych bramkowanych napięciem występującymi w komórkach nerwowych i są ważnymi czynnikami determinującymi aktywność neuronów. Trobalt® działa, utrzymując otwarte kanały potasowe. Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mutacje w kanałach KCNQ leżą u podstaw wielu dziedzicznych zaburzeń występujących u ludzi, w tym także padaczki (KCNQ2 i 3). Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana (tabletki 50 mg: fioletowe, okrągłe tabletki powlekane, oznaczone symbolem „RTG 50” po jednej stronie; tabletki 100 mg: zielone, okrągłe tabletki powlekane, oznaczone symbolem „RTG 100” po jednej stronie).

Wskazania do stosowania:

- jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkę produktu Trobalt® należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji.

Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę.

Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.

Jeśli pacjent pominie jedną dawkę lub więcej, zaleca się przyjąć dawkę pojedynczą tak szybko, jak to będzie możliwe. Po przyjęciu pominiętej dawki należy zachować odstęp co najmniej 3 godzinny przed przyjęciem kolejnej dawki, a następnie należy powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z niewydolnością nerek, wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt® o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki całkowitą dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności retygabiny u dzieci poniżej 18 roku życia. Nie ma dostępnych danych na ten temat.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia)

Zaleca się zmniejszenie dawek początkowej i podtrzymującej produktu Trobalt® u pacjentów w podeszłym wieku. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg na dobę i w okresie stopniowego zwiększania dawki, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Dawki większe niż 900 mg na dobę nie są zalecane.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane związane z podaniem preparatu Trobalt® zostały szczegółowo omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania poświęconym dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Glaxo Group Limited , Berkeley Avenue , Greenford, Middlesex UB6 0NN, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [300]:

Tabletki 50 mg: EU/1/11/681/001, EU/1/11/681/002, EU/1/11/681/003.

Tabletki 100 mg: EU/1/11/681/004, EU/1/11/681/005, EU/1/11/681/006.

Tabletki 200 mg: EU/1/11/681/007, EU/1/11/681/008.

Tabletki 300 mg: EU/1/11/681/009, EU/1/11/681/010.

Tabletki 400 mg: EU/1/11/681/011, EU/1/11/681/012.

Tabletki 50 mg/100mg: EU/1/11/681/013.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

W dniu 28 Marca 2011 roku Komisja Europejska przyznała firmie Glaxo Group Limited pozwolenie na dopuszczenie preparatu Trobalt® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne przez pięć lat, po czym może zostać odnowione.

14.10.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trileptal® (okskarbazepina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Trileptal® firmy Novartis Pharma [292].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N0 3A FO2.

Mechanizm działania:

Działanie farmakologiczne okskarbazepiny wywierane jest głównie przez jej metabolit – MHD. Uważa się, że mechanizm działania okskarbazepiny i MHD oparty jest przede wszystkim na blokadzie napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych błon komórek nerwowych, zahamowania powtarzających się wyładowań neuronalnych oraz zmniejszenia rozprzestrzeniania się impulsów synaptycznych. Ponadto, wzmożone przewodnictwo potasu oraz modulacja aktywowanych przez wysokie napięcie kanałów wapniowych może także przyczynić się do przeciwdrgawkowego działania leku.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane (jasnoszarzielone, owalne tabletki, z rowkiem po obydwu stronach, z wytłoczonym napisem T/D po jednej stronie i C/G po stronie drugiej).

Wskazania do stosowania:

- leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno klinicznymi.

Preparat może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i powyżej.

Dawkowanie i sposób podawania (w terapii skojarzonej, dorosłych):

Stosowanie w leczeniu skojarzonym należy rozpocząć od skutecznej klinicznie dawki, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Lek można przyjmować w czasie posiłków lub niezależnie od nich. Leczenie należy rozpocząć od dawki 600 mg na dobę (8-10 mg/kg m.c./dobę) w dwóch podzielonych dawkach. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się z zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: senność, bóle głowy, zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty i uczucie zmęczenia, które występują u ponad 10% pacjentów.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Trileptal 150 mg – 8255, Trileptal 300 mg – 8256, Trileptal 600 mg – 8257.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

18 sierpnia 2000 r. Data przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2005 r.

14.10.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gabitril® (tiagabina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Gabitril® firmy Cephalon umieszczonej na stronach Medycyny praktycznej – indeks leków [293].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: NO 3AG.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Mechanizm działania:

Pochodna kwasu nipekotynowego, lek przeciwpadaczkowy, silny, wybiórczy inhibitor wychwytu kwasu γ -aminomasłowego (GABA) przez komórki nerwowe i glejowe. Jej działanie zwiększa stężenie GABA w mózgu, zwłaszcza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej gałki bladej i istoty czarnej oraz dostępność GABA dla jego receptorów. Tiagabina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do innych receptorów, nie wpływa na miejsca wychwytu innych neuroprzekaźników ani na kanały jonowe.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki.

Wskazania do stosowania:

- leczenie skojarzone napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych, które nie poddają się leczeniu innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli i dzieci po 12 roku życia: początkowo 5-10 mg 1 \times /dobę lub w 2 dawkach podzielonych, następnie dawkę można zwiększać co tydzień o 5-10 mg/dobę. U osób przyjmujących inne leki indukujące enzymy wątrobowe dawka podtrzymująca wynosi 30-50 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych, maksymalnie 70 mg/dobę, u chorych nieprzyjmujących takich leków - 15-30 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych. U chorych z niewydolnością nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. U chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby należy zmniejszyć dawki albo wydłużyć odstępy między nimi.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu,
- ciężka niewydolność wątroby,
- nie zaleca się stosowania w napadach uogólnionych, zwłaszcza w padaczce idiopatycznej z napadami typu *absence*, w zespołach swoistych (np. Lennoxa i Gastauta), u dzieci do 12 roku życia,
- stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane występują zwykle na początku leczenia, są łagodne lub umiarkowane i przemijające. Najczęściej występują zawroty głowy, drżenia, nadmierna senność, zmęczenie, obniżenie nastroju, niepokój, zaburzenia koncentracji. Rzadziej biegunka, chwiejność emocjonalna i

wyboczyny. Rzadko niedrgawkowy stan padaczkowy, splątanie, reakcje paranoidalne, zaburzenia pola widzenia. W przypadku przedawkowania senność, zawroty głowy, drżenia mięśniowe, zaburzenia koordynacji, ataksja, osłupienie, zaburzenia mowy, śpiączka, drgawki, zaburzenia wymowy, wymioty, agresywność. Brak swoistego antidotum, leczenie objawowe.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Cephalon France Qualiti (Burnley) Limited Sanofi-Synthelabo Limited, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

7644

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

29 września 2000 r.

14.10.4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neurontin® (gabapentyna)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Neurontin® firmy Pfizer [294] zamieszczonej na stronach Centrum Informacji o Leku [298].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 12.

Mechanizm działania:

Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany. Gabapentyna pod względem budowy chemicznej podobna jest do neurotransmitera GABA (kwas gamma-aminomasłowy), lecz jej mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych substancji czynnych wchodzących w interakcję z synapsami GABA-ergicznymi: walproinianu, barbituranów, benzodiazepin, inhibitorów transaminazy GABA, inhibitorów wychwytu GABA, agonistów GABA oraz proleków GABA. Gabapentyna wiąże się z dużym powinowactwem z tymi miejscami w mózgowiu, które są związane z podjednostkami alfa₂-delta kanałów wapniowych zależnych od potencjału.

Postać farmaceutyczna:

Kapsułki twarde (kapsułka 100 mg: dwuczęściowa, biała nieprzezroczysta kapsułka oznaczona napisem "Neurontin 100 mg" oraz "PD" zawierająca biały lub zbliżony do białego proszek; kapsułka 300 mg: dwuczęściowa, żółta nieprzezroczysta kapsułka oznaczona napisem "Neurontin 300 mg" oraz "PD" zawierająca biały lub zbliżony do białego proszek; kapsułka 400 mg: dwuczęściowa, pomarańczowa nieprzezroczysta żelatynowa kapsułka oznaczona napisem "Neurontin 400 mg" oraz "PD" zawierająca biały lub zbliżony do białego proszek).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Wskazania do stosowania:

A. Padaczka

- jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych,
- w monoterapii napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

B. Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

- np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych półpaścu u dorosłych.

Dawkowanie i sposób podawania w padaczkę (dorośli i młodzież):

Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie od indywidualnej tolerancji i skuteczności.

Dorośli i młodzież

Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki - dawka początkowa: dzień pierwszy 300 mg raz dobowo; dzień drugi 300 mg dwa razy na dobę; dzień trzeci 300 mg trzy razy na dobę lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę - łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę - łącznie trzy tygodnie. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

Gabapentyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych leków przeciwpadaczkowych.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała; pacjenci po przeszczepie itp.

Dawkowanie należy zwiększać wolniej - stosując mniejsze dawki, albo wydłużając odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki dobowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Może być konieczna modyfikacja dawki ze względu na pogarszającą się z wiekiem wydolność nerek.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zaleca się modyfikowanie dawkowania, w zależności od wartości klirensu kreatyniny.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ostre zapalenie trzustki.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako lek wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej według klasy i częstości ich występowania (bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadkie $\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznanym częstości (działania te nie mogą być określone na podstawie dostępnych badań) i oznaczono kursywą poniżej.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

Tabela 169. Częstość działań niepożądanych po zastosowaniu gabapentyny [298].

Układ	Częstotliwość	Działania niepożądane
Zakażenia i infestacje	Bardzo częste	Zakażenia wirusowe.
	Częste	Zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częste	Leukopenia.
	Częstość nieznaną	<i>Małopłytkowość.</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt częste	Reakcje alergiczne (np. pokrzywka).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częste	Jadłowstręt, wzmożone łaknienie.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Zaburzenia psychiczne	Częste	Wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, nerwowość, zaburzenia myślenia, lęk, nerwowość,.
	Częstość nieznana	<i>Omamy.</i>
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo częste	Senność, zawroty głowy, ataksja.
	Częste	Drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje czy niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy.
	Niezbyt częste	Zmniejszona ruchliwość.
	Częstość nieznana	<i>Inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoz, dyskinezy, dystonia).</i>
Zaburzenia oka	Częste	Zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie.
Zaburzenia ucha i błędnika	Częste	Zawroty głowy.
	Częstość nieznana	<i>Szum uszny.</i>
Zaburzenia serca	Niezbyt częste	Kołatanie serca.
Zaburzenia naczyń	Częste	Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń.
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Częste	Duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Częste	Wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia.
	Częstość nieznana	<i>Zapalenie trzustki.</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	<i>Zapalenie wątroby, żółtaczk.</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częste	Obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik.

14.10. Charakterystyki Produktów Leczniczych.

	Częstość nieznana	<i>Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie.</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Częste	Bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni.
	Częstość nieznana	Drgawki kloniczne mięśni.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	<i>Ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu.</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częste	Niemoc płciowa.
	Częstość nieznana	<i>Hypertropia piersi, ginekomastia.</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo częste	Uczucie zmęczenia, gorączka.
	Częste	Obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy.
	Niezbyt częste	Obrzęki uogólnione.
	Częstość nieznana	<i>Objawy abstynencyjne (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, bóle w klatce piersiowej). Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny a zgonem.</i>
Badania	Częste	Zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała.
	Niezbyt częste	Zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AST), SGPT (ALT) oraz bilirubiny.
	Częstość nieznana	<i>Zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.</i>
Urazy i zatrucia	Częste	Przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Parke-Davis GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

NEURONTIN 100: 7692, NEURONTIN 300: 7693, NEURONTIN 400: 7694

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

19.05.1998.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.10.5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keppra® (lewetiracetam)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Keppra® firmy UCB Pharma umieszczonej na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [295].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N03AX14.

Mechanizm działania:

Mechanizm działania lewetiracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się być różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetiracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania *in vitro* wykazały, że lewetiracetam wpływa na stężenie Ca²⁺ w neuronach, częściowo hamując prądy Ca²⁺ typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca²⁺ zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetiracetam wiąże się w określonym miejscu w tkance mózgowej gryzoni.

Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczkę z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowieź świetlna-napadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetiracetamu.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane (niebieska, podłużna, z rowkiem dzielącym i wytłoczonym kodem „ucb” i „250” na jednej stronie).

Wskazania do stosowania:

- A. Jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.
- B. 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 i sposób podawania (w terapii wspomagającej dorosłych):

Terapia wspomagająca: dorośli (≥ 18 lat) i młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej
Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1 500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać popijając wystarczającą ilością płynu, z posiłkiem lub bez posiłku. Dawka dobową jest podawana w dwóch równo podzielonych dawkach.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne piroolidonów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Zsumowane dane z badań klinicznych z zastosowaniem postaci doustnych produktu Keppra[®], prowadzonych u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi, dotyczące bezpieczeństwa, wykazały, że u 46,4% pacjentów leczonych produktem Keppra[®] i u 42,2% pacjentów przyjmujących placebo, wystąpiły działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 2,4% pacjentów leczonych produktem Keppra[®] 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 centralnego 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 produkt Keppra[®] 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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

padaczki uogólnionej wykazało, że u 39,2% pacjentów przyjmujących produkt Keppra® 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 lewetiracetamem 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 produktem Keppra® napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży z idiopatyczną padaczką uogólnioną, nie miało wpływu na częstość występowania napadów nieświadomości.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruksela, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/00/146/001, EU/1/00/146/002, EU/1/00/146/003, EU/1/00/146/004, EU/1/00/146/005, EU/1/00/146/029.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data wydania pierwszego pozwolenia: 29 września 2000.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lipca 2005.

14.10.6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Symla® (lamotrygina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Symla® firmy SymPhar Sp. z o.o. [296] zamieszczonej na stronach Centrum Informacji o Leku [298].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 09.

Mechanizm działania:

Inhibitor zależnych od różnicy potencjałów, kanałów sodowych. Lamotrygina hamuje utrzymujące się, powtarzające się impulsy zależne od napięcia w neuronach oraz hamuje patologiczne uwalnianie glutaminianu (aminokwasu, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych), tym samym blokuje powstawanie potencjałów czynnościowych wywołanych przez glutaminian.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; jasnożółte tabletki, z rowkiem po jednej stronie; tabletki mogą być dzielone na 2 połowy).

Wskazania do stosowania:

A. Monoterapia (dorośli i młodzież)

- napadów padaczkowych częściowych uogólnionych lub nieuogólnionych,
- napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych.

B. Terapia skojarzona (dorośli i młodzież)

- napadów padaczkowych częściowych uogólnionych lub nieuogólnionych.
- napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych.
- napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, gdy leczenie skojarzone innymi dostępnymi lekami przeciwpadaczkowymi jest nieskuteczne.

C. Terapia skojarzona (dzieci powyżej 2 lat)

- opornych na leczenie napadów padaczkowych częściowych,
- napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, gdy leczenie skojarzone innymi dostępnymi lekami przeciwpadaczkowymi jest nieskuteczne.

Dawkowanie i sposób podawania w terapii skojarzonej (dorośli i młodzież):

Terapia skojarzona z walproinianem, z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub bez innych leków przeciwpadaczkowych

Początkowa dawka wynosi 25 mg co drugi dzień przez dwa tygodnie, a następnie 25 mg raz na dobę przez dwa tygodnie. Po tym czasie dawka powinna być zwiększana o maksymalnie 25 mg lub 50 mg, co 1-2 tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Zwykła dawka podtrzymująca wynosi 100 mg-200 mg na dobę, podawana raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci wymagali 500 mg na dobę, aby osiągnąć pożądaną odpowiedź na leczenie.

Terapia skojarzona z lekami przeciwpadaczkowymi (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon lub inne induktory enzymów) indukującymi enzymy oraz z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (z wyjątkiem walproinianu) lub bez innych leków przeciwpadaczkowych

Początkowa dawka wynosi 50 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, następnie 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych przez dwa tygodnie. Po tym czasie dawka powinna być zwiększana o maksymalnie 100 mg co 1-2 tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Zwykła dawka podtrzymująca wynosi 200 mg - 400 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci wymagali 500 mg - 700 mg na dobę, aby osiągnąć pożądaną odpowiedź na leczenie.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Terapia skojarzona z okskarbazepiną bez innych leków indukujących lub hamujących enzymy.

Początkowa dawka wynosi 25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, następnie 50 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. Po tym czasie dawka powinna być zwiększana o maksymalnie 50 mg - 100 mg co 1-2 tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie. Zwykła dawka podtrzymująca wynosi 100 mg - 200 mg na dobę, podawana raz na dobę lub w 2 dawkach podzielonych.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma konieczności modyfikacji zalecanego schematu dawkowania. Farmakokinetyka lamotryginy u tej grupy pacjentów nie różni się w znaczący sposób od tej dla populacji nie będącej w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dawki, początkowa, zwiększane i podtrzymujące, powinny być zwykle zmniejszone o ok. 50% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) i o ok. 75% u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień G w skali Child-Pugh). Dawki zwiększane i podtrzymujące powinny być dostosowane do odpowiedzi klinicznej pacjenta. W zależności od dawki, u pacjentów z niewydolnością wątroby, zalecana dawka może nie być możliwa do podania przy użyciu obecnie dostępnych mocy tego produktu leczniczego.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania lamotryginy pacjentom z niewydolnością nerek. U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, dawki początkowe lamotryginy należy ustalać biorąc pod uwagę jednocześnie stosowane przez pacjenta produkty lecznicze. Zmniejszone dawki podtrzymujące mogą być skuteczne u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek.

Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne

Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych w sposób ciągły u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i rozpoczynających stosowanie doustnych hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na lamotryginę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Działania niepożądane:

Zastosowano następującą konwencję w celu sklasyfikowania działań niepożądanych: bardzo często (>1/10 pacjentów); często (>1/100 i <1/10 pacjentów); niezbyt często (>1/1000 i <1/100 pacjentów); rzadko (>1/10 000 i <1/1000 pacjentów); bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów, w tym pojedyncze przypadki).

Tabela 170. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu lamotryginy [296], [298].

Układ	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka.
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona.
	Bardzo rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia hematologiczne.
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Zespół nadwrażliwości.
Zaburzenia psychiczne	Często	Drażliwość.
	Niezbyt często	Agresja.
	Bardzo rzadko	Tiki, halucynacje, splątanie.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy, zawroty głowy.
	Często	Senność, bezsenność, drżenie, oczopląs, ataksja.
	Bardzo rzadko	Pobudzenie, chwiejność, zaburzenia ruchowe, nasilenie się choroby Parkinsona, objawy pozapiramidowe, choreoatetoz, zwiększenie częstości napadów padaczkowych.
Zaburzenia oka	Bardzo często	Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie.
	Rzadko	Zapalenie spojówek.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, biegunka.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększone wyniki testów czynności wątroby, zaburzenia czynności wątroby, niewydolność wątroby.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Reakcje tocznio-podobne.
Zaburzenia ogólne	Często	Zmęczenie.

W podwójnie ślepych badaniach klinicznych dotyczących terapii skojarzonej, wysypki występowały u maksymalnie 10% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 5% pacjentów przyjmujących placebo. Wysypki były przyczyną przerwania terapii lamotryginą u 2% pacjentów. Wysypka, zazwyczaj w

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

postaci zmian grudkowo-plamkowych, występuje na ogół w ciągu pierwszych 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępuje po zaprzestaniu stosowania lamotryginy. Reakcje skórne często występowały u dzieci (1%) i niezbyt często u dorosłych (0,3 %). Reakcje skórne występują częściej, jeśli lamotryginą jest przyjmowana z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Rzadko donoszono o ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu, wysypkach, w tym o zespole Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplwnej naskórka (zespół Lyella). U większości pacjentów dolegliwości ustępują po zaprzestaniu podawania substancji czynnej, jednak u niektórych chorych pozostają trwałe blizny oraz odnotowano rzadkie przypadki zgonów. Całkowite ryzyko wystąpienia wysypki wydaje się być silnie powiązane z:

- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i przekraczaniem dawek zaleczanych w schemacie dawkowania lamotryginy;
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu.

Wysypka była również obserwowana jako jeden z objawów zespołu nadwrażliwości, związanego z różnymi objawami ogólnoustrojowymi (gorączka, limfadenopatia, obrzęk twarzy, zaburzenia parametrów krwi i wątroby, rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe, niewydolność wielonarządowa).

Zaburzenia hematologiczne (w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna i agranulocytoza) mogą być związane (lub nie) z zespołem nadwrażliwości.

Donoszono, że lamotrygina może nasilać objawy parkinsonizmu u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą Parkinsona oraz opisywano pojedyncze przypadki pozapiramidowych objawów i choreoatetozę u pacjentów bez choroby Parkinsona.

Zaburzenia czynności wątroby zazwyczaj występują w powiązaniu z reakcjami nadwrażliwości, ale opisywano pojedyncze przypadki bez objawów nadwrażliwości. Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu lamotryginy na wzrost, rozwój i funkcje poznawcze u dzieci.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

SymPhar Sp. z o.o., ul. Włoska 1, 00-777 Warszawa, Polska.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Symla 25: 12798, Symla 50: 12799, Symla 100: 12800, Symla 200: 12801

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.04.2007 r.

14.10.7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Topamax® (topiramat)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Topamax® firmy Janssen-Cilag International N.V. [297] oraz informacji zamieszczonych na stronach Centrum Informacji o Leku [298].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 11.

Mechanizm działania:

Pochodna fruktopiranozy o szerokim spektrum działania przeciwdrgawkowego. Dokładny mechanizm działania przeciwdrgawkowego jest złożony i nie do końca poznany. Blokuje kanały sodowe zależne od napięcia błonowego, zwiększa aktywność GABA (działa poprzez allosteryczne miejsca wiązania do receptora GABA-A), wykazuje antagonizm wobec receptora dla kwasu glutaminowego (receptory AMPA/kainowe), wpływa na równowagę kwasowo-zasadową. Może zwiększać ryzyko tworzenia kamieni nerkowych u osób predysponowanych (mężczyźni, wiek 20-50 lat, hiperkalciuria, kamica nerkowa w wywiadzie), co jest związane ze słabym hamowaniem izoenzymów dehydratazy (anhydrazy) węglanowej (CA-II i CA-IV).

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane, kapsułki.

Wskazania do stosowania:

A. Padaczka

- jako pojedynczy lek w leczeniu napadów padaczkowych u osób dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 6 lat,
- wraz z innymi lekami do leczenia napadów padaczkowych u osób dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 2 lat.

B. Migrena

- w zapobieganiu bólom migrenowym u osób dorosłych.

Dawkowanie i sposób podawania (w padaczce jako leczeniu uzupełniające u dorosłych):

Przez pierwszy tydzień 25 mg do 50 mg raz na dobę, na noc. Następnie należy zwiększać dawkę dobową o 25 mg – 50 mg w odstępach jedno- lub dwutygodniowych. W późniejszym okresie zwiększanie dawki można przyspieszyć np. maksymalnie 100 mg w odstępach tygodniowych. Dawkę dobową należy przyjmować w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę dobiera lekarz kierując się reakcją pacjenta na lek. U niektórych pacjentów skuteczne jest leczenie pojedynczą dawką dobową.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Najmniejsza dawka skuteczna wynosi 200 mg na dobę. Zwykle dawka dobową wynosi od 200 mg do 400 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych. W trakcie badań klinicznych niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 1600 mg na dobę. Jeżeli nie występuje niewydolność nerek zalecane dawkowanie stosuje się u wszystkich osób dorosłych, również w podeszłym wieku.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na topiramát lub którykolwiek z pozostałych składników leku,
- w zapobieganiu migrenie u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Działania niepożądane:

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych jest określana na podstawie poniższej konwencji: bardzo często (występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów), często (występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów), niezbyt często (występujące u 1 do 10 na 1 000 pacjentów), rzadko (występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów), bardzo rzadko (występujące rzadziej niż 1 na 10 000 pacjentów), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo częste działania niepożądane: zmniejszenie masy ciała, mrowienie rąk i nóg, ospałość lub senność, zawroty głowy, biegunka, nudności, wyciek z nosa z towarzyszącym uczuciem jego zatkania, ból gardła, zmęczenie, depresja.

Częste działania niepożądane: zmiany nastroju lub zachowania, w tym napady złości, nerwowość, uczucie smutku, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie lub utrata apetytu, zmniejszona liczba krwinek czerwonych, zmiany sposobu myślenia i czujności, w tym stany dezorientacji, problemy z koncentracją, pamięcią lub spowolnienie procesów myślowych, zaburzenia mowy (tzw. mowa zamazana), nieskładność ruchowa lub trudności z chodzeniem, mimowolne drgawki dłoni, ramion i nóg, zmniejszona aktywność zmysłu dotyku lub osłabione czucie, mimowolne ruchy oczu, zaburzenia zmysłu smaku, zaburzenia widzenia, nieostre widzenie, podwójne widzenie, szum w uszach, ból ucha, duszność, krwawienie z nosa, wymioty, zaparcia, ból żołądka, niestrawność, suchość w ustach, mrowienie w ustach lub drętwienie ust, kamienie nerkowe, częste oddawanie moczu, bolesne oddawanie moczu, łysienie, wysypka skórna i (lub) świąd, bóle stawów, skurcze i drgawki mięśni lub osłabienie siły mięśni, bóle w klatce piersiowej, gorączka, utrata siły, złe samopoczucie, reakcje uczuleniowe.

Niezbyt częste działania niepożądane: kryształki w moczu, nieprawidłowe wyniki badań krwi, w tym zmniejszona liczba białych krwinek lub płytek krwi, albo zwiększona liczba eozynofiliów, nieregularna

częstość uderzeń serca lub spowolnienie częstości akcji serca, obrzęk węzłów chłonnych szyi, pach i pachwin, nasilenie napadów drgawkowych, problemy z komunikacją słowną (werbalną), nadmierne wytwarzanie śliny, niepokój lub wzmożona aktywność umysłowa i fizyczna, utrata przytomności, omdlenia, spowolnione lub osłabione ruchy, zaburzenia lub zmniejszona jakość snu, zaburzenia węchu, trudności z ręcznym pisaniem, uczucie ruchu pod skórą, problemy z oczami, w tym suchość, nadwrażliwość na światło, mimowolne drgania gałek ocznych, łzawienie i osłabienie widzenia, osłabienie lub utrata słuchu, ochrypły głos, zapalenie trzustki, gazy, zgaga, utrata czucia w ustach, krwawienie z dziąseł, uczucie pełności w żołądku lub wzdęcia, ból lub pieczenie jamy ustnej, nieświeży oddech, wyciekanie moczu i (lub) stolca, nagłe parcie na pęcherz moczowy, ból w okolicach nerek i (lub) pęcherza moczowego spowodowany obecnością kamieni nerkowych, zmniejszone pocenie się lub brak pocenia, przebarwienia skóry, miejscowe obrzęki skórne, obrzęki twarzy, obrzęki stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zwiększone stężenie kwasów we krwi, zmniejszone stężenie potasu we krwi, zwiększony apetyt, zwiększone pragnienie oraz przyjmowanie nadmiernych ilości płynów, zmniejszone lub zwiększone ciśnienie krwi podczas wstawania, uderzenia gorąca, choroby grypopodobne, uczucie zimna (np. ręce czy twarz), trudności z uczeniem się, zaburzenia funkcji seksualnych (zaburzenia erekcji, utrata popędu płciowego), omamy, osłabienie zdolności komunikacji słownej.

Rzadkie działania niepożądane: nadmierna wrażliwość skóry, zaburzenia zmysłu węchu, jaskra, która charakteryzuje się zaleganiem płynu w komorze oka, wywołując zwiększone ciśnienie wewnątrz gałki ocznej, ból oraz osłabione widzenie, kwasica kanalikowo-nerkowa, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, zagrażająca życiu choroba skóry, w której górna warstwa skóry oddziela się od dolnej, oraz rumień wielopostaciowy, choroba charakteryzująca się występowaniem czerwonych krost, które mogą rozwinąć się w pęcherze skórne, nieprzyjemny zapach, obrzęk tkanek wokół oka, zespół Reynauda, zaburzenie naczyń krwionośnych palców u rąk, u nóg, uszu, wywołujące ból i nadwrażliwość na zimno, zwapnienia tkanek (wapnica).

Działania niepożądane, których częstość jest nieznana: zwyrodnienie płamki ocznej - choroba płamki żółtej siatkówki oka – miejsca najostrzejszego widzenia, opuchlizna spojówki oka, toksyczna nekroliza naskórka, która jest cięższą odmianą zespołu Stevensa-Johnsona (patrz niezbyt częste działania niepożądane).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Brak informacji.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Tabletki powlekane 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg – 17 marzec 1998, 1 lipiec 2004.

Kapsułki 15 mg, 25 mg – 12 grudzień 2001, 13 grudzień 2005.

14.10.8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril® (wigabatryna)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Sabril® firmy Sanofi-Aventis [299].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N0 3A G04.

Mechanizm działania:

Wigabatryna jest lekiem przeciwpadaczkowym o dobrze poznanym mechanizmie działania. Leczenie wigabatryną prowadzi do zwiększenia stężenia GABA, który jest głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym w mózgu; lek został celowo zaprojektowany jako selektywny, nieodwracalny inhibitor aminotransferazy GABA tj. enzymu odpowiedzialnego za rozkład neuroprzekaźnika.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane (500 mg).

Proszek do sporządzania roztworu doustnego (500 mg).

Wskazania do stosowania:

- leczenie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane,
- monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

Dawkowanie i sposób podawania (dorośli):

Preparat jest przeznaczony do stosowania doustnego raz lub dwa razy na dobę i może być stosowany przed lub po posiłku.

Dorośli

Maksymalną skuteczność obserwuje się zwykle po dawce 2-3 g/dobę. Wigabatrynę w dawce początkowej 1 g/dobę należy dołączyć do aktualnie stosowanych u pacjenta leków

przeciwpadaczkowych. Dawkę dobową należy następnie stopniowo zwiększać o 0,5 g co tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta. Zalecana dawka maksymalna wynosi 3 g/dobę.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek

Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 60 ml/min. Należy rozważyć dostosowanie dawki leku lub częstości podawania leku. U takich pacjentów skuteczniejsza może być mniejsza dawka podtrzymująca.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek składnik pomocniczy preparatu.

Działania niepożądane:

Ubytki pola widzenia (od łagodnych do ciężkich) były często opisywane u pacjentów przyjmujących wigabatrynę. Ciężkie przypadki mogą zaburzać funkcjonowanie. Działania niepożądane w kontrolowanych próbach klinicznych występowały u około 50% pacjentów. U dorosłych były to głównie działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (sedacja, senność, zmęczenie, upośledzenie koncentracji). U dzieci jednak częstsze jest podniecenie lub niepokój psychoruchowy. Częstość występowania tych działań niepożądanych jest na ogół większa na początku leczenia i zmniejsza się z upływem czasu.

Podczas stosowania wigabatryny (podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych) u niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie częstości napadów, w tym stan padaczkowy (szczególnie podatni są pacjenci z napadami mioklonicznymi).

Opisano bardzo rzadkie przypadki reakcji ze strony wątroby (w tym zapalenie wątroby).

W tabeli poniżej zestawiono informacje o częstości występowania działań niepożądanych po podaniu wigabatryny określonej jako: bardzo często (>1/10 pacjentów), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1000, <1/100), rzadkie (>1/1000), bardzo rzadkie (>1/10000).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 171. Częstość działań niepożądanych po zastosowaniu wigabatryny [299].

Układ narządowy	Częstotliwość	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne	Bardzo częste	Senność, zmęczenie.
Zaburzenia psychiczne		Podniecenie i niepokój psychoruchowy (u dzieci).
Zaburzenia oka		Ubytki pola widzenia.
Zaburzenia ogólne	Częste	Bóle głowy, zwiększenie masy ciała, drżenie, obrzęki.
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia koncentracji i pamięci.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		Nudności, bóle brzucha.
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie, podwójne widzenie, oczopląs.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt częste	Ataksja.
Zaburzenia psychiczne		Hipomania, mania, psychoza.
Zaburzenia skóry		Wysypka.
Zaburzenia ogólne	Rzadkie	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.
Zaburzenia układu nerwowego		Objawy encefalopatyczne.
Zaburzenia psychiczne		Próba samobójcza.
Zaburzenia oka		Zaburzenia siatkówki (takie jak obwodowy zanik siatkówki).
Zaburzenia oka	Bardzo rzadkie	Zapalenie nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego.
Zaburzenia psychiczne		Omamy.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Tabletki powlekane: Marion Merrell S.A., 42-50, quai de la Rapee, 75012 Paryż, Francja.

Proszek do sporządzania roztworu doustnego: Aventis Pharma Ltd, Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4AH, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Tabletki powlekane: R/3128.

Proszek do sporządzania roztworu doustnego: 8327.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Tabletki powlekane: 22.02.1994, 24.11.1999, 18.01.2005, 19.01.2006.

Proszek do sporządzania roztworu doustnego: 28.09.2000, 11.07.2005, 3.08.2006.

14.10.9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimpat® (lakoamid)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Vimpat® firmy UCB Pharma SA [345].

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N0 3A X18.

Mechanizm działania:

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakoamidu nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne in vitro wykazały, że lakoamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych.

Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane (różowawa, owalna tabletki powlekane oznakowane literami „SP” po jednej stronie oraz liczbą „50” po drugiej stronie).

Wskazania do stosowania:

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

Dawkowanie i sposób podania:

Produkt Vimpat® musi być przyjmowany dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Po tygodniu leczenia należy zwiększyć dawkę do osiągnięcia wstępnej dawki terapeutycznej 100 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, dawka podtrzymująca może być następnie co tydzień zwiększana o 50 mg dwa razy na dobę, do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki dobowej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę). Produkt Vimpat® może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia. Zgodnie z obecną praktyką kliniczną, w razie konieczności przerwania leczenia zaleca się stopniowe odstawianie leku (np.: zmniejszając dawkę dobową o 200 mg/ tydzień).

Specjalne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zaleca się

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

stosowanie dawki nie większej niż 250 mg/dobę. U pacjentów hemodializowanych zaleca się podawanie dodatkowo do 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy. Leczenie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne i kumulację metabolitu (o nieznanym działaniu farmakologicznym). U wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ustalanie dawki u tych pacjentów powinno być prowadzone ostrożnie ze względu na możliwe współistnienie zaburzeń czynności nerek. Nie badano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u osób w podeszłym wieku. Doświadczenie ze stosowaniem lakozamidu u pacjentów w podeszłym wieku z padaczką jest ograniczone. U osób starszych należy wziąć pod uwagę związane z wiekiem zmniejszenie klirensu nerkowego przy jednoczesnym zwiększeniu wartości AUC.

Dzieci i młodzież

Produkt Vimpat® nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, ze względu na brak danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności w tych grupach wiekowych.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

Działania niepożądane:

Według zbiorczej analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo u 1308 pacjentów z napadami częściowymi 61,9% pacjentów z grupy przyjmującej lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy przyjmującej placebo zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia lakozamidem były: zawroty głowy, bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego. Niektóre były zależne od dawki i można było je złagodzić zmniejszając dawkę. Częstość występowania i stopień ciężkości działań niepożądanych OUN i przewodu pokarmowego zazwyczaj zmniejszały się z

upływem czasu. We wszystkich badaniach kontrolowanych placebo odsetek przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 12,2% u pacjentów otrzymujących lakozamid oraz 1,6% u pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia lakozamidem były zawroty głowy.

Poniżej przedstawiono częstości poszczególnych działań niepożądanych zgłaszanych w analizach zbiorczych badań klinicznych kontrolowanych placebo (wymieniono działania występujące z częstością $\geq 1\%$ w grupie otrzymującej lakozamid, która to częstość była $>1\%$ większa niż w grupie placebo) oraz dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- bardzo częste ($\geq 1/10$): zawroty głowy, ból głowy, podwójne widzenie, nudności,
- częste (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$): depresja, stany splątania, bezsenność, zaburzenia równowagi, zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze, senność, drżenie, oczopląs, hipestezja, dyzartria, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, uczucie wirowania, szumy uszne, wymioty, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, suchość w jamie ustnej, świąd, wysypka, bolesne skurcze mięśni, zaburzenia chodu, osłabienie, zmęczenie, drażliwość, upadki, uszkodzenia skóry,
- niezbyt częste (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nadwrażliwość na lek, agresja, pobudzenie, nastrój euforyczny, zaburzenia psychotyczne, próby samobójcze, myśli samobójcze, blok przesionkowo-komorowy, bradykardia, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruksela, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Vimpat 50 mg tabletki powlekane: EU/1/08/470/001 14 tabletek powlekanych, EU/1/08/470/002 56 tabletek powlekanych, EU/1/08/470/003 168 tabletek powlekanych.

Vimpat 100 mg tabletki powlekane: EU/1/08/470/004 14 tabletek powlekanych, EU/1/08/470/005 56 tabletek powlekanych, EU/1/08/470/006 168 tabletek powlekanych.

Vimpat 150 mg tabletki powlekane: EU/1/08/470/007 14 tabletek powlekanych, EU/1/08/470/008 56 tabletek powlekanych, EU/1/08/470/009.

Vimpat 200 mg tabletki powlekane: EU/1/08/470/010 14 tabletek powlekanych, EU/1/08/470/011 56 tabletek powlekanych, EU/1/08/470/012, EU/1/08/470/013.

Vimpat 15 mg/ml syrop: EU/1/08/470/014 200 ml syrop, EU/1/08/470/015 465 ml syrop.

Vimpat 10 mg/ml roztwór do infuzji: EU/1/08/470/016, EU/1/08/470/017.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia:

29 Sierpień 2008.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.11. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 172. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub metaanaliz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 173. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 174. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie retygabiny z aktywnym placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia).

Badanie 205 [1]-[3], [15], [16], [17], Badanie 302 [4]-[5], [9]-[14], [15], [16], [19], [21] i Badanie 301 [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [18], [20]	
Rodzaj badań: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - brak opisu metody randomizacji w badaniu 205	
Komentarz: randomizacja ze stratyfikacją w badaniu 302, liczebność grup we wszystkich badaniach około 100 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
<u>Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u>	<u>Faza podwójnie zamaskowana</u> Retygabina 600 mg/dobę [3], [15]: -23,4 (-100; 1703), Aktywne placebo: -13,1 (-100; 533), p=0,199 Retygabina 600 mg/dobę [5], [15]: -27,9 (-94; 250), Aktywne placebo: -15,9 (-100; 1712), p=0,007 Retygabina 900 mg/dobę [3], [15]: -29,3 (-100; 298), Aktywne placebo: -13,1 (-100; 533), p=0,043 Retygabina 900 mg/dobę [5], [15]: -39,9 (-100; 226), Aktywne placebo: -15,9 (-100; 1712), p<0,001 Retygabina 1200 mg/dobę [3], [15]: -35,2 (-100; 375), Aktywne placebo: -13,1 (-100; 533), p<0,001 Retygabina 1200 mg/dobę [8], [15]: -44,3 (-100; 302), Aktywne placebo: -17,5 (-90; 628), p<0,001
	<u>Faza podtrzymująca</u> Retygabina 600 mg/dobę [15]: -30,4 (-100; 1653), Aktywne placebo: -22,9 (-100; 200), p=0,536 Retygabina 600 mg/dobę [15]: -35,3 (-100; 253), Aktywne placebo: -17,4 (-100; 1589), p=0,002 Retygabina 900 mg/dobę [15]: -13,1 (-100; 533), Aktywne placebo: -22,9 (-100; 200), p=0,170 Retygabina 900 mg/dobę [15]: -44,3 (-100; 714), Aktywne placebo: -17,4 (-100; 1589), p<0,001 Retygabina 1200 mg/dobę [15]: -43,7 (-100; 503), Aktywne placebo: -22,9 (-100; 200), p=0,008 Retygabina 1200 mg/dobę [8], [15]: -54,5 (-100; 660), Aktywne placebo: -18,9 (-100; 1382), p<0,001
<u>Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych</u>	<u>Faza podwójnie zamaskowana</u> Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [3], [15] i 302 [5], [15]): WMD=-12,39 [-31,45; 6,66], p=0,202

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [3], [15] i 302 [15]): WMD=-18,22 [-33,29; -3,28], p=0,017</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [3], [15] i 301 [8], [15]): WMD=-23,56 [-36,87;-10,25], p=0,0005</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza podtrzymująca</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [5], [15]): WMD=-11,99 [-31,73; 7,74], p=0,234</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [5], [15]): WMD=-13,12 [-27,85; 1,61], p=0,081</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 301 [8], [15]): WMD=-16,90 [-35,17; 1,37], p=0,07</p>
<p>Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych</p>	<p style="text-align: center;"><u>Faza podwójnie zamaskowana</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [3], [15] i 302 [5], [15]): RB=1,71 [1,24; 2,36], p=0,001</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [3], [15] i 302 [5], [15]): RB =2,19 [1,61; 2,97], p=0,0001</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [3], [15] i 301 [7], [8], [15]): RB =2,36 [1,73; 3,23], p<0,0001</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza podtrzymująca</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [5], [15]): RB =1,52 [0,82; 2,84], p=0,184</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [4], [5], [15]): RB =2,13 [1,60; 2,82], p<0,0001</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 301 [6], [8], [15]): RB =2,12 [1,60; 2,80] p<0,0001</p>
<p>Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe</p>	<p style="text-align: center;"><u>Faza podwójnie zamaskowana</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15]): Peto OR=0,97 [0,24; 3,95], p=0,971</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15]): RB=2,77 [0,89; 8,60], p=0,078</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 301 [15]): Peto OR=3,67 [1,16; 11,61], p=0,027</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza podtrzymująca</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [5], [15]): RB =1,39 [0,45; 4,29], p=0,566</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [5], [15]): RB =2,37 [0,84; 6,69], p=0,103</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 301 [15]): RB =3,45 [1,28; 9,30], p=0,015</p>
<p>Procent czasu trwania leczenia (liczba dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły</p>	<p style="text-align: center;"><u>Faza podwójnie zamaskowana</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15]): WMD=1,66 [-2,41; 7,73], p=0,424</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15]): WMD=1,99 [-2,29; 6,28], p=0,362</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 301 [15]): WMD=2,25 [-2,17; 6,67], p=0,319</p>

	<p style="text-align: center;"><u>Faza podtrzymująca</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15]): WMD=1,52 [-2,70; 5,75], p=0,480</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15]): WMD=2,49 [-2,07; 7,05], p=0,285</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 301 [15]): WMD=2,57 [-6,84; 11,97], p=0,593</p>
<p><u>Odsetek pacjentów_u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%</u></p>	<p style="text-align: center;"><u>Faza podwójnie zamaskowana</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15]): RB=1,22 [0,70; 2,15], p=0,485</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15]): RB =1,86 [1,11; 3,13], p=0,019</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 301 [15]): RB =2,64 [0,95; 7,37], p=0,063</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza podtrzymująca</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15]): RB =2,00 [1,19; 3,37], p=0,009</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 302 [5], [15]): RB =2,40 [1,44; 3,99], p=0,001</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo (Metaanaliza 205 [15] i 301 [8], [15]): RB =2,90 [1,82; 4,62], p<0,0001</p>
<p><u>Odsetek pacjentów_u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75%</u></p>	<p style="text-align: center;"><u>Faza podwójnie zamaskowana</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RB=2,06 [1,34; 3,21], p=0,001 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =2,44 [1,60; 3,73], p<0,0001 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs placebo: RB =2,14 [1,42; 3,23], p=0,0003 (Metaanaliza 205 [15] i 301 [8], [15])</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza podtrzymująca</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =1,45 [0,96; 2,19], p=0,08 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =1,97 [1,33; 2,91], p=0,0007 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =1,57 [1,02; 2,41], p=0,04 (Metaanaliza 205 [15] i 301 [8], [15])</p>
<p><u>Odsetek pacjentów_u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50%</u></p>	<p style="text-align: center;"><u>Faza podwójnie zamaskowana</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RB=1,08 [0,79; 1,49], p=0,63 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =1,11 [0,81; 1,53], p=0,51 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =0,88 [0,33; 2,35], p=0,80 (Metaanaliza 205 [15] i 301 [8], [15])</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza podtrzymująca</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =1,14 [0,81; 1,60], p=0,45 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =1,13 [0,80; 1,60], p=0,49 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =0,79 [0,53; 1,18], p=0,25 (Metaanaliza 205 [15] i 301 [8], [15])</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

<p>Odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25%</p>	<p><u>Faza podwójnie zamaskowana</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RB=0,77 [0,58; 1,04], p=0,09 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =0,51 [0,36; 0,72], p=0,0001 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =0,61 [0,44; 0,86], p=0,005 (Metaanaliza 205 [15] i 301 [8], [15])</p> <p><u>Faza podtrzymująca</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =0,58 [0,41; 0,82], p=0,001 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =0,41 [0,19; 0,87], p=0,02 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo: RB =0,61 [0,40; 0,92], p=0,02 (Metaanaliza 205 [15] i 301 [8], [15])</p>
<p>Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstotliwości napadów padaczkowych</p>	<p><u>Faza podwójnie zamaskowana</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RR=0,79 [0,62; 1,02], p=0,07 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RR =0,75 [0,58; 0,97], p=0,03 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo: RR =0,73 [0,56; 0,96], p=0,03 (Metaanaliza 205 [15] i 301 [15])</p> <p><u>Faza podtrzymująca</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RR =0,85 [0,63; 1,14], p=0,27 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RR =0,72 [0,53; 0,99], p=0,045 (Metaanaliza 205 [15] i 302 [15])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo: RR =0,58 [0,40; 0,85], p=0,005 (Metaanaliza 205 [15] i 301 [15])</p>
Profil bezpieczeństwa	
<p>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RR= 1,80 [1,15; 2,82], p=0,0097 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RR=2,52 [1,65; 3,85], p<0,0001 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo: RR=2,74 [1,80; 4,17], p<0,0001 (Metaanaliza 205 [3] i 301 [8])</p>
<p>Działania niepożądane ogółem</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo badanie 302: RR= 1,11 [0,96; 1,27], p=0,15 [5]</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo badanie 302: RR=1,20 [1,06; 1,37], p=0,01 [5]</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo 301: RR=1,08 [0,99; 1,18], p=0,07 [8]</p>
<p>Poważne działania niepożądane</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo: RR= 1,43 [0,76; 2,70], p=0,268 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo: RR=0,94 [0,18; 4,79], p=0,94 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo: RR=1,73 [0,97; 3,10], p=0,07 (Metaanaliza 205 [3] i 301 [8])</p>

<p>Poszczególne działania niepożądane: retygabina 600 mg/dobę vs aktywne placebo</p>	<p><u>Zawroty głowy</u> RR=2,39 [1,37; 4,17]; p=0,002 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Senność</u> RR=1,75 [1,09; 2,81]; p=0,02 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Ból głowy</u> RR=0,84 [0,54; 1,32]; p=0,46 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Zmęczenie</u> RR=6,13 [2,54; 15,04]; p<0,0001 [5]</p> <p><u>Stan splątania</u> Peto OR=1,56 [0,51; 4,72]; p=0,43 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Drżenie</u> RR=0,98 [0,32; 3,00]; p=0,97 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego</u> Peto OR=3,57 [1,62; 7,84]; p=0,002 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Oslabienie</u> RR=1,72 [0,90; 3,29]; p=0,10 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Nudności</u> RR=1,55 [0,64; 3,81], p=0,35 badanie 302 [5]</p> <p><u>Amnezja</u> Peto OR=0,13 [0,003; 6,55]; p=0,31 [3]</p> <p><u>Oslabienie pamieci</u> RR=2,31 [0,66; 8,10]; p=0,21 [5]</p> <p><u>Podwojne widzenie</u> RR=5,93 [1,52; 23,49]; p=0,01 [5]</p> <p><u>Zaburzenia myslenia</u> Peto OR=7,64 [1,86; 31,34]; p=0,01 [3]</p> <p><u>Zaburzenia uwagi</u> RR=3,21 [1,13; 9,24]; p=0,03 [5]</p> <p><u>Niewyraźne widzenie [5]</u> RR=0,33 [0,05; 2,28]; p=0,31 [5]</p> <p><u>Zaburzenia koordynacji</u> RR=3,63 [1,11; 11,94]; p=0,03 [5]</p> <p><u>Zaburzenia chodu</u> RR=5,93 [0,95; 37,35]; p=0,06 [5]</p> <p><u>Zaburzenia mowy</u> Peto OR= 7,40 [1,26; 43,50]; p=0,03 [3]</p> <p><u>Zaburzenia wymowy</u> Peto OR=7,65 [2,04; 28,67]; p=0,003 [5]</p>
<p>Poszczególne działania niepożądane retygabina 900 mg/dobę vs aktywne placebo</p>	<p><u>Zgony</u> RR=1,01 [0,11; 9,59], p=0,997 [5]</p> <p><u>Zawroty głowy</u> RR=4,03 [2,39; 6,78]; p<0,0001 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Senność</u> RR=2,81 [1,82; 4,34]; p<0,0001 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Ból głowy</u> RR=1,29 [0,86; 1,92]; p=0,22 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Zmęczenie</u> RR=5,43 [2,23; 13,43]; p<0,0001 [5]</p> <p><u>Stan splątania</u> Peto OR=3,17 [1,35; 7,46]; p=0,01 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Drżenie</u> RR=4,37 [1,83; 10,44]; p=0,001 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<p><u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego</u></p> <p>Peto OR=3,53 [1,58; 7,87]; p=0,002 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Nudności</u></p> <p>RR=1,72 [0,72; 4,17]; p=0,23 [5]</p> <p><u>Oslabienie</u></p> <p>RR=2,33 [1,25; 4,33]; p=0,01 (Metaanaliza 205 [3] i 302 [5])</p> <p><u>Amnezja</u></p> <p>RR=5,05 [0,80; 32,33]; p=0,10 [3]</p> <p><u>Oslabienie pamieci</u></p> <p>RR=3,69 [1,13; 12,14]; p=0,03 [5]</p> <p><u>Podwójne widzenie</u></p> <p>RR=5,03 [1,26; 20,24]; p=0,02 [5]</p> <p><u>Zaburzenia myślenia</u></p> <p>Peto OR=8,25 [2,32; 29,39]; p=0,001 [3]</p> <p><u>Zaburzenia uwagi</u></p> <p>RR=2,51 [0,85; 7,47]; p=0,10 [5]</p> <p><u>Niewyraźne widzenie</u></p> <p>RR=3,02 [0,90; 10,19]; p=0,08 [5]</p> <p><u>Zaburzenia koordynacji</u></p> <p>RR=3,02 [0,90; 10,19]; p=0,08 [5]</p> <p><u>Zaburzenia chodu</u></p> <p>RR=9,05 [1,51; 55,00]; p=0,01 [5]</p> <p><u>Zaburzenia mowy</u></p> <p>Peto OR=8,45 [2,63; 27,11]; p=0,0003 [3]</p> <p><u>Zaburzenia wymowy</u></p> <p>Peto=7,52 [0,78; 72,71]; p=0,08 [5]</p>
<p><u>Poszczególne działania niepożądane: retygabina 1200 mg/dobę vs aktywne placebo</u></p>	<p><u>Zgon</u></p> <p>RR=0,99 [0,10; 9,47]; p=0,996 [8]</p> <p><u>Zawroty głowy</u></p> <p>RR=3,16 [2,10; 4,75]; p<0,0001 (Metaanaliza 205 [3] i 301 [8])</p> <p><u>Senność</u></p> <p>RR=2,12 [1,46; 3,07]; p<0,0001 (Metaanaliza 205 [3] i 301 [8])</p> <p><u>Ból głowy</u></p> <p>RR=1,01 [0,43; 2,40]; p=0,98 (Metaanaliza 205 [3] i 301 [8])</p> <p><u>Zmęczenie</u></p> <p>RR=1,99 [1,05; 3,80]; p=0,04 [8]</p> <p><u>Infekcje układu moczowego</u></p> <p>RR=1,38 [0,71; 2,68]; p=0,35 [8]</p> <p><u>Ataksja</u></p> <p>RR=2,98 [1,26; 7,14]; p=0,01 [8]</p> <p><u>Grypa</u></p> <p>RR=1,49 [0,64; 3,46]; p=0,36 [8]</p> <p><u>Zaparcia</u></p> <p>RR=2,98 [0,89; 10,05]; p=0,08 [8]</p> <p><u>Zaburzenia równowagi</u></p> <p>RR=8,94 [1,49; 54,29]; p=0,01 [8]</p> <p><u>Trudności z rozpoczęciem oddawania moczu</u></p> <p>RR=8,94 [1,49; 54,29]; p=0,01 [8]</p> <p><u>Wymioty</u></p> <p>RR=0,99 [0,40; 2,50]; p=0,99 [8]</p>

	<p style="text-align: center;"><u>Niepokój</u></p> <p style="text-align: center;">RR=1,99 [0,65; 6,10]; p=0,24 [8]</p> <p style="text-align: center;"><u>Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu</u></p> <p style="text-align: center;">RR=3,97 [0,97; 16,38]; p=0,06 [8]</p> <p style="text-align: center;"><u>Dezorientacja</u></p> <p style="text-align: center;">RR=7,95 [1,32; 48,69]; p=0,02 [8]</p> <p style="text-align: center;"><u>Stan splątania</u></p> <p style="text-align: center;">RR=5,42 [2,62; 11,20]; p<0,0001 (Metaanaliza 205 [3] i 301 [8])</p> <p style="text-align: center;"><u>Drżenie</u></p> <p style="text-align: center;">RR=3,49 [1,62; 7,51]; p=0,001 (Metaanaliza 205 [3] i 301 [8])</p> <p style="text-align: center;"><u>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego</u></p> <p style="text-align: center;">Peto OR=4,29 [2,00; 9,19]; p=0,002 (Metaanaliza 205 [3] i 301 [8])</p> <p style="text-align: center;"><u>Nudności</u></p> <p style="text-align: center;">RR=1,59 [0,76; 3,34]; p=0,23 [5]</p> <p style="text-align: center;"><u>Oslabienie</u></p> <p style="text-align: center;">RR=1,41 [0,65; 3,06]; p=0,39 [3]</p> <p style="text-align: center;"><u>Amnezja</u></p> <p style="text-align: center;">RR=10,87 [1,88; 64,64]; p=0,003 [3]</p> <p style="text-align: center;"><u>Oslabienie pamięci</u></p> <p style="text-align: center;">RR=1,70 [0,71; 4,10]; p=0,24 [5]</p> <p style="text-align: center;"><u>Podwójne widzenie</u></p> <p style="text-align: center;">RR=2,48 [0,84; 7,37]; p=0,10 [5]</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia myślenia</u></p> <p style="text-align: center;">Peto OR= 7,28 [1,91; 27,65]; p=0,004 [3]</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia uwagi</u></p> <p style="text-align: center;">RR=7,95 [1,32; 48,69]; p=0,02 [5]</p> <p style="text-align: center;"><u>Niewyraźne widzenie</u></p> <p style="text-align: center;">RR=4,47 [1,63; 12,41]; p=0,002 [5]</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia chodu</u></p> <p style="text-align: center;">RR=3,31 [1,01; 11,01]; p=0,049 [5]</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia mowy</u></p> <p style="text-align: center;">Peto OR=7,95 [3,79; 16,65]; p<0,0001 (Metaanaliza 205 [3] i 301 [8])</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia wymowy</u></p> <p style="text-align: center;">RR=6,29 [2,05; 19,67]; p=0,004 [5]</p>
--	--

Autorzy opracowania określili poziom wyników, zawartych w referencjach: [1]-[3], [4]-[5], [6]-[8], [9]-[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa retygabiny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z padaczką lekooporną (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 stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany - III linia leczenia), jako wysoki. Metody przeprowadzenia badań zostały ocenione wysoko: przeprowadzono metaanalizę danych dla około 250 pacjentów w każdym ramieniu. Badania były wykonane w wielu ośrodkach klinicznych, z podwójnym zamaskowaniem, zastosowano randomizację prostą lub randomizację ze stratyfikacją z użyciem interaktywnego systemu głosowego, dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 175. Ocena jakości danych z porównań pośrednich między retygabiną a lewetiracetamem, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekoopornej (III linia leczenia).

[3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58].	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Przedstawione wyniki pochodzą z porównania pośredniego między retygabiną a lewetiracetamem przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo, przeprowadzonego metodą Buchera. Ze względu na ograniczoną dostępność danych w publikacjach źródłowych, porównania między różnymi dawkami leków przeprowadzone są na podstawie różnych badań (badania pojedyncze lub metaanalizy).	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58]	<u>Faza leczenia podtrzymującego</u> Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RB=0,64 [0,32; 1,30], p=0,22 Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RB=0,53 [0,26; 1,09], p=0,08 Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RB=0,86 [0,50; 1,49], p=0,59 Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RB=0,71 [0,40; 1,25], p=0,23 Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RB=0,87 [0,51; 1,46], p=0,59 Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RB=0,71 [0,41; 1,23], p=0,24
	<u>Faza leczenia podwójnie zamaskowanego</u> Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RB=0,69 [0,35; 1,39], p=0,30 Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RB=0,94 [0,48; 1,83], p=0,86 Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RB=0,98 [0,51; 1,89], p=0,96
	<u>Faza leczenia podtrzymującego</u> Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RB=0,53 [0,21; 1,31], p=0,17 Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RB=0,40 [0,16;

	<p style="text-align: center;">1,00], p>0,05</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RB=0,64 [0,26; 1,53], p=0,32</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RB=0,48 [0,20; 1,17], p=0,11</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RB=0,80 [0,37; 1,74], p=0,57</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RB=0,61 [0,28; 1,33], p=0,21</p>
<p style="text-align: center;">Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych</p>	<p style="text-align: center;"><u>Faza leczenia podtrzymującego</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) Peto OR=0,33 [0,08; 1,39], p=0,13</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RB=0,34 [0,05; 2,23], p=0,26</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) Peto OR=0,55 [0,02; 2,08], p=0,38</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RB=0,57 [0,11; 3,02], p=0,51</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) Peto OR=0,78 [0,22; 2,73], p=0,70</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RB=0,84 [0,17; 4,24], p=0,83</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza leczenia podwójnie zamaskowanego</u></p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RB=0,36 [0,04; 3,36], p=0,37</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RB=0,37 [0,04; 3,50], p=0,39</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3], [15]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RB=0,59 [0,07; 5,01], p=0,63</p>
Profil bezpieczeństwa	
<p style="text-align: center;">Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5], [8], [50], [53], [55], [58]</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RR=1,71 [0,86; 3,40], p=0,12</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [53], [55] RR=0,97 [0,50; 1,91], p=0,94</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] Peto OR=10,64 [0,59; 191,10], p=0,11</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RR=2,26 [0,94; 5,41], p=0,07</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [53], [55] RR=1,29 [0,54; 3,04], p=0,57</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<p>Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] Peto OR=12,92 [0,72; 230,71], p=0,08</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RR=2,61 [1,35; 5,07], p=0,005</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55]) RR=1,49 [0,78; 2,83], p=0,23</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] Peto OR=20,17 [1,16; 351,85], p=0,04</p>
<p>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych [3], [5], [8], [15], [50], [53], [55], [58]</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RR=1,55 [0,66; 3,62], p=0,31</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [53] RR=1,30 [0,54; 3,16], p=0,57</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=0,64 [0,09; 4,74], p=0,66</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RR=1,03 [0,19; 5,64], p=0,99</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [53] RR=0,87 [0,16; 4,83], p=0,87</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=0,25 [0,03; 2,26], p=0,22</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [55], [58]) RR=1,68 [0,82; 3,44], p=0,16</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [53] RR=1,56 [0,64; 3,81], p=0,33</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=0,75 [0,10; 5,46], p=0,78</p>
<p>Ból głowy [3], [5], [8], [50], [53], [55], [58]</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [58]) RR=0,70 [0,37; 1,33], p=0,28</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55] RR=0,47 [0,20; 1,11], p=0,09</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=2,38 [0,58; 9,66], p=0,23</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [58]) RR=1,07 [0,59; 1,96], p=0,82</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55] RR=0,71 [0,31; 1,65], p=0,43</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=3,41 [0,87; 13,40], p=0,08</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [58]) RR=0,85 [0,32; 2,24], p=0,74</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000</p>

	<p>mg/dobę [55] RR=0,56 [0,18; 1,75], p=0,32</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=3,67 [0,95; 14,21], p=0,06</p>
<p>Senność [3], [5], [8], [50], [53], [55], [58]</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58]) RR=1,09 [0,48; 2,46], p=0,83</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55] RR=0,71 [0,22; 2,29], p=0,56</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=2,72 [0,94; 7,91], p=0,06</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [58]) RR=1,70 [0,85; 3,42], p=0,14</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55] RR=1,10 [0,37; 3,31], p=0,86</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=3,37 [1,18; 9,63], p=0,02</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [53], [58]) RR=1,39 [0,59; 3,32], p=0,45</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55] RR=0,90 [0,27; 3,04], p=0,87</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=3,62 [1,28; 10,22], p=0,003</p>
<p>Zawroty głowy [3], [5], [8], [50], [53], [55], [58]</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58]) RR=1,21 [0,49; 2,95], p=0,68</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55] RR=1,29 [0,35; 4,86], p=0,70</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=3,36 [0,80; 14,03], p=0,27</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58]) RR=2,03 [0,85; 4,85], p=0,11</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55] RR=2,18 [0,59; 8,04], p=0,24</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=7,52 [1,98; 28,60], p=0,003</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 1000 mg/dobę (Metaanaliza badań [55], [58]) RR=1,57 [0,70; 3,52], p=0,28</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lewetiracetam 2000 mg/dobę [55] RR=1,68 [0,47; 5,96], p=0,42</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 205 [3]) vs lewetiracetam 3000 mg/dobę [50] RR=7,53 [1,99; 28,44], p=0,003</p>

Autorzy opracowania określili poziom wyników pochodzących z porównań pośrednich między retygabina a lewetiracetamem przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia) jako średni. Poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony pośrednio (klasa B poziomu dowodów).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 176. Ocena jakości danych z porównań pośrednich między retygabiną a topiramatem, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia).

[3], [15], [113]-[114], [118]-[119]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Przedstawione wyniki pochodzą z porównania pośredniego między retygabiną a lewetiracetamem przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo, przeprowadzonego metodą Buchera. Ze względu na ograniczoną dostępność danych w publikacjach źródłowych, porównania między różnymi dawkami leków przeprowadzone są na podstawie różnych badań (badania pojedyncze lub metaanalizy).	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych [2], [3], [15], [113]-[114], [118]-[119]	<p style="text-align: center;"><u>Faza leczenia podwójnie zamaskowanego</u></p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3], [15] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RB=0,99 [0,37; 2,66], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3], [16] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RB=1,35 [0,51; 3,54], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3], [15] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RB=1,41 [0,54; 3,67]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3], [15] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RB=0,57 [0,23; 1,41], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [2], [3], [15] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RB=0,77 [0,32; 1,88], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [2], [3], [15] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RB=0,81 [0,33; 1,95], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3], [15] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RB=0,45 [0,19; 1,08], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [2], [3], [15] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RB=0,62 [0,28; 1,38], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [2], [3], [15] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RB=0,65 [0,30; 1,43], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3], [15] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RB=0,32 [0,10; 1,02], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [2], [3], [15] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RB=0,43 [0,14; 1,36], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [2], [3], [15] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RB=0,45 [0,15; 1,41], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3], [15] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RB=0,33 [0,10; 1,06], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [2], [3], [15] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RB=0,45 [0,14; 1,41], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [2], [3], [15] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RB=0,47 [0,15; 1,47], p>0,05</p>

<p>Odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych [15], [113]-[114], [118]-[119]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Faza leczenia podwójnie zamaskowanego</u></p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [15] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RB=1,08 [0,22; 5,38], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [15] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RB=1,26 [0,26; 6,21], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [15] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RB=1,58 [0,33; 7,53]; $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [15] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RB=0,43 [0,10; 1,78], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [15] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RB=0,51 [0,12; 2,05], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [15] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RB=0,63 [0,16; 2,47], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [15] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) Peto OR=0,23 [0,06, 0,85], 0,01<p<0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [15] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) Peto OR=0,27 [0,08; 0,99], 0,01<p<0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [15] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) Peto OR=0,35 [0,10; 1,18], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [15] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] Peto OR=0,13 [0,02; 0,92], 0,01<p<0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [15] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] Peto OR=0,16 [0,02; 1,08], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [15] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] Peto OR=0,20 [0,03; 1,32], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [15] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] Peto OR=0,13 [0,02; 0,90], 0,01<p<0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [15] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] Peto OR=0,16 [0,02; 1,05], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [15] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] Peto OR=0,20 [0,03; 1,29], $p>0,05$</p>
Profil bezpieczeństwa	
<p>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [113]-[114], [118]-[119]</p>	<p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=2,04 [0,31; 13,24], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=2,40 [0,37; 15,47], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=3,51 [0,5; 22,17]; $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=1,02 [0,21; 5,02], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=1,20 [0,25; 5,85], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=1,75 [0,37; 8,36], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=0,42 [0,11; 1,55], $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=0,50 [0,14; 1,80]; $p>0,05$</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=0,73 [0,21; 2,56], $p>0,05$</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=0,28 [0,03; 2,55]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=0,33 [0,04; 2,98], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=0,48 [0,05; 4,29], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=0,17 [0,02; 1,46]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=0,20 [0,02; 1,71], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=0,29 [0,03; 2,45], p>0,05</p>
<p>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych [3], [113]-[114], [118]-[119]</p>	<p>Retygabina w dawkach 600 mg, 900 mg, 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] - nie można obliczyć parametru ze względu na brak wystąpień w grupie przyjmującej topiramát i aktywne placebo.</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] Peto OR=0,13 [0,01; 2,46], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] Peto OR=0,05 [0,00; 1,07], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] Peto OR=0,15 [0,01; 2,89], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=0,98 [0,05; 17,80], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=0,39 [0,02; 8,04]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=1,16 [0,06; 20,65], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] Peto OR=7,22 [0,13; 414,82]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] Peto OR=2,92 [0,05; 177,10], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] Peto OR=8,64 [0,15; 489,75], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=0,48 [0,04; 6,12]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=0,19 [0,01; 2,81], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=0,57 [0,05; 7,09], p>0,05</p>
<p>Zawroty głowy [3], [113]-[114], [118]-[119]</p>	<p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=1,56 [0,42; 5,81], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=3,49 [1,04; 11,73], 0,01<p<0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=3,50 [1,05; 11,66]; 0,01<p<0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=1,66 [0,44; 6,23], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=3,72 [1,10; 12,60], 0,01<p<0,05</p>

	<p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=3,73 [1,11; 12,52], 0,01 <p<0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=1,25 [0,35; 4,42], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=2,74 [0,83; 9,08]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=2,81 [0,89; 8,84], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=0,81 [0,20; 3,29]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=1,81 [0,49; 6,70], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=1,81 [0,49; 6,66], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=0,75 [0,18; 3,03]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=1,67 [0,45; 6,16], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=1,67 [0,46; 6,13], p>0,05</p>
<p>Zaburzenia myślenia [3], [113]-[114], [118]-[119]</p>	<p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] Peto OR=1,29 [0,19; 8,82], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] Peto OR=1,39 [0,22; 8,61], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] Peto OR=1,23 [0,19; 7,95]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] Peto OR=1,65 [0,21; 13,28], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] Peto OR=1,78 [0,24; 13,07], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] Peto OR=1,57 [0,21; 12,02], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) Peto OR=1,21 [0,25; 5,96], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) Peto OR=1,31 [0,30; 5,69]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) Peto OR=1,15 [0,25; 5,31], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] Peto OR=1,08 [0,20; 5,81]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] Peto OR=1,16 [0,24; 5,59], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] Peto OR=1,03 [0,20; 5,20], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] Peto OR=1,86 [0,31; 11,12]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] Peto OR=2,01 [0,37; 10,77], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] Peto OR=1,77 [0,31; 9,98], p>0,05</p>
<p>Ból głowy [3], [113]-[114], [118]-[119]</p>	<p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=1,06 [0,37; 2,98], p>0,05</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=1,52 [0,56; 4,08], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=1,63 [0,62; 4,30]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=0,98 [0,35; 2,74], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=1,41 [0,53; 3,75], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=1,51 [0,58; 3,95], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=1,03 [0,41; 2,58], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=1,48 [0,62; 3,51]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=1,59 [0,69; 3,69], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=1,24 [0,45; 3,46]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=1,79 [0,67; 4,73], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=1,92 [0,74; 4,99], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=1,76 [0,60; 5,20]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=2,53 [0,89; 7,14], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=2,72 [0,98; 7,54], p>0,05</p>
<p style="text-align: center;">Senność [3], [113]-[114], [118]-[119]</p>	<p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=0,84 [0,21; 3,29], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=1,04 [0,27; 4,02], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 200 mg [113]-[114] RR=1,11 [0,29; 4,28]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=0,91 [0,23; 3,60], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=1,12 [0,29; 4,39], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 400 mg [113]-[114] RR=1,21 [0,31; 4,68], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=1,45 [0,46; 4,59], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=1,79 [0,57; 5,59]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=1,93 [0,62; 5,94], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=1,11 [0,32; 3,82]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119]</p>

14.11 Analiza wyników w skali GRADE.

	<p>RR=1,38 [0,41; 4,66], p>0,05 Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119]</p> <p>RR=1,48 [0,44; 4,95], p>0,05 Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119]</p> <p>RR=1,02 [0,30; 3,48]; p>0,05 Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119]</p> <p>RR=1,26 [0,38; 4,24], p>0,05 Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119]</p> <p>RR=1,36 [0,41; 4,51], p>0,05</p>
<p>Stan splątania [3], [113]-[114], [118]-[119]</p>	<p>Zarówno u osób przyjmujących topiramát w dawkach 200 mg i 400 mg jak i aktywne placebo nie wystąpił stan splątania, więc porównanie pośrednie dla tych dawek nie było możliwe</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=0,39 [0,08; 1,99], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=0,66 [0,14; 3,06]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 600 mg (Metaanaliza [113]-[114] i [118]-[119]) RR=1,78 [0,43; 7,39], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=0,28 [0,06; 1,38]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=0,47 [0,11; 2,11], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 800 mg [118]-[119] RR=1,27 [0,32; 5,08], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 600 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=0,30 [0,06; 1,46]; p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 900 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=0,50 [0,11; 2,24], p>0,05</p> <p>Retygabina w dawce 1200 mg [3] vs topiramát w dawce 1000 mg [118]-[119] RR=1,34 [0,33; 5,39], p>0,05</p>

Autorzy opracowania określili poziom wyników pochodzących z porównań pośrednich między retygabina a topiramatem przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia) jako średni. Poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony pośrednio (klasa B poziomu dowodów).

Tabela 177. Ocena jakości danych z porównań pośrednich między retygabina a lakoamidem, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekoopornej (III linia leczenia).

Badania [162], [163], [164].	
Rodzaj badania: randomizowane,	Jakość wyników: wysoka

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby	
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Przedstawione wyniki pochodzą z porównania pośredniego między retygabiną a lakozamidem przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo, przeprowadzonego metodą Buchera. Ograniczenia metod: brak opisu metody randomizacji i zamaskowania w badaniu [164].	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) $RB=1,09$ [0,55; 2,14], $p=0,81$</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) $RB=0,86$ [0,44; 1,66], $p=0,65$</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) $RB=1,45$ [0,86; 2,43], $p=0,16$</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) $RB=1,15$ [0,70; 1,88], $p=0,59$</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) $RB=1,46$ [0,89; 2,39], $p=0,13$</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) $RB=1,15$ [0,72; 1,84], $p=0,55$</p>
<u>Odsetek odpowiedzi</u> , czyli proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych [3], [5], [8], [15], [162], [164].	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [164]) $RB=1,07$ [0,34; 3,37], $p=0,90$</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [162], [164]) $RB=0,64$ [0,27; 1,50], $p=0,30$</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [164]) $RB=1,28$ [0,42; 3,95], $p=0,67$</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [162], [164]) $RB=0,77$ [0,33; 1,75], $p=0,53$</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [164]) $RB=1,60$ [0,56; 4,59], $p=0,38$</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [162], [164]) $RB=0,96$ [0,47; 1,97], $p=0,91$</p>
<u>Odsetek pacjentów</u> , u których nie występują napady padaczkowe [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [164]) Peto $OR=0,21$ [0,00; 12,53], $p=0,45$</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [164]) Peto $OR=0,24$ [0,04; 1,40], $p=0,11$</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [164])</p>

	<p>Peto OR=0,35 [0,01; 20,26], p=0,61</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 302 [5], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])</p> <p>Peto OR=0,40 [0,08; 2,15], p=0,29</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [164])</p> <p>Peto OR=0,50 [0,01; 27,95], p=0,74</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3], [15] i 301 [8], [15]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])</p> <p>Peto OR=0,57 [0,11; 2,87], p=0,49</p>
Profil bezpieczeństwa	
<p>Wystąpienie poważnych działań niepożądanych [3], [5], [8], [15], [163], [164].</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])</p> <p>RR=0,70 [0,26; 1,90], p=0,49</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])</p> <p>RR=0,72 [0,28; 1,84], p=0,49</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])</p> <p>RR=0,47 [0,08; 2,76], p=0,40</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])</p> <p>RR=0,48 [0,08; 2,75], p=0,41</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])</p> <p>RR=0,84 [0,31; 2,29], p=0,73</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])</p> <p>RR=0,86 [0,33; 2,22], p=0,76</p>
<p>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])</p> <p>RR=1,11 [0,49; 2,51], p=0,80</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])</p> <p>RR=0,52 [0,26; 1,03], p=0,06</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])</p> <p>RR=1,47 [0,55; 3,90], p=0,44</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])</p> <p>RR=0,69 [0,29; 1,64], p=0,40</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])</p> <p>RR=1,70 [0,77; 3,76], p=0,19</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])</p> <p>RR=0,80 [0,42; 1,53], p=0,50</p>
<p>Ból głowy [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164])</p> <p>RR=0,62 [0,31; 1,24], p=0,17</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5])</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	<p>vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,56 [0,26; 1,19], p=0,13</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=0,94 [0,48; 1,82], p=0,85</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,88 [0,44; 1,74], p=0,70</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=0,74 [0,27; 2,04], p=0,56</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,69 [0,25; 1,93], p=0,48</p>
<p>Senność [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=1,51 [0,58; 3,91], p=0,40</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=1,19 [0,53; 2,66], p=0,68</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=2,35 [1,00; 5,54], p=0,05</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=1,85 [0,93; 3,70], p=0,08</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=1,93 [0,71; 5,24], p=0,20</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=1,52 [0,64; 3,60], p=0,35</p>
<p>Zawroty głowy [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].</p>	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=1,06 [0,49; 2,27], p=0,88</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,74 [0,38; 1,45], p=0,37</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=1,78 [0,85; 3,71], p=0,12</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=1,24 [0,65; 2,36], p=0,52</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=1,38 [0,71; 2,66], p=0,34</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164])</p>

14.11 Analiza wyników w skali GRADE.

	RR=0,96 [0,55; 1,67], p=0,87
Jakiegokolwiek działania niepożądane [5], [164].	<p>Retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (badanie [164]) RR=0,98 [0,79; 1,21], p=0,83</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (badanie [164]) RR=0,96 [0,78; 1,19], p=0,72</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (badanie [164]) RR=1,06 [0,86; 1,30], p=0,58</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (badanie [164]) RR=1,05 [0,85; 1,28], p=0,67</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (badanie [164]) RR=0,95 [0,79; 1,14], p=0,59</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (badanie [164]) RR=0,94 [0,78; 1,12], p=0,49</p>
Nudności [5], [8], [162], [163], [164].	<p>Retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=0,81 [0,16; 4,12], p=0,80</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,64 [0,20; 2,04], p=0,45</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=0,90 [0,18; 4,53], p=0,89</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,71 [0,23; 2,23], p=0,56</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 301 [8]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=0,83 [0,18; 3,86], p=0,81</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 301 [8]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,66 [0,24; 1,83], p=0,42</p>
Wymioty [8], [162], [163], [164].	<p>Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 301 [8]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=0,39 [0,10; 1,50], p=0,17</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (badanie 301 [8]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,30 [0,09; 0,98], p=0,05</p>
Drżenie [3], [5], [8], [162].	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Badanie [162]) RR=0,81 [0,20; 3,22], p=0,76</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Badanie [162]) RR=3,59 [1,11; 11,67], p=0,03</p> <p>Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Badanie [162]) RR=2,78 [0,92; 8,40], p=0,07</p>
Zaburzenia koordynacji [3], [5], [8], [162], [163], [164].	<p>Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Badanie [163]) RR=0,80 [0,07; 9,07], p=0,86</p> <p>Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakoamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163][164]) RR=0,70 [0,12; 3,91], p=0,68</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakoamid 200 mg/dobę (Badanie [163]) RR=0,66 [0,06; 7,67], p=0,74</p> <p>Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5])</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

	vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163][164]) RR=0,58 [0,10; 3,33], p=0,54
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [3], [5], [8], [163].	Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [163]) RR=1,09 [0,29; 4,09], p=0,90 Retygabina 600 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [163]) RR=1,14 [0,29; 4,42], p=0,85 Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [163]) RR=1,07 [0,28; 4,09], p=0,92 Retygabina 900 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [163]) RR=1,12 [0,29; 4,41], p=0,87 Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [163]) RR=1,30 [0,35; 4,85], p=0,69 Retygabina 1200 mg/dobę (Metaanaliza badań 205 [3] i 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [163]) RR=1,36 [0,36; 5,24], p=0,65
Zmęczenie [5], [8], [163], [164].	Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=3,75 [1,16; 12,13], p=0,03 Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=3,07 [0,97; 9,78], p=0,06 Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=3,32 [1,02; 10,82], p=0,05 Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=2,72 [0,85; 8,73], p=0,09 Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=1,21 [0,46; 3,23], p=0,70 Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=1,00 [0,38; 2,60], p=0,99
Ataksja [8], [164].	Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Badanie [164]) RR=2,41 [0,43; 13,48], p=0,32 Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Badanie [164]) RR=0,71 [0,16; 3,22], p=0,66
Podwójne widzenie [3], [5], [8], [15], [162], [163], [164].	Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=1,62 [0,23; 11,23], p=0,63 Retygabina 600 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=1,17 [0,22; 6,23], p=0,86 Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=1,37 [0,19; 9,67], p=0,75 Retygabina 900 mg/dobę (Badanie 302 [5]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,99 [0,18; 5,38], p=0,99 Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8])

14.11 Analiza wyników w skali GRADE.

	vs lakozamid 200 mg/dobę (Metaanaliza badań [163], [164]) RR=0,68 [0,13; 3,66], p=0,65 Retygabina 1200 mg/dobę (Badanie 301 [8]) vs lakozamid 400 mg/dobę (Metaanaliza badań [162], [163], [164]) RR=0,49 [0,12; 1,94], p=0,31
--	--

Autorzy opracowania określili poziom wyników, pochodzących z porównań pośrednich między retygabiną a lakozamidem przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo, jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z padaczką lekooporną (III linia leczenia), jako średni. Poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony pośrednio (klasa B poziomu dowodów).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

14.12. Tabele pomocnicze

Tabela 178. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996*

Tabela 179. Opis skali GRADE.

Typ badania			Jakość dowodów naukowych	
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne			wysoka	
Badania obserwacyjne			średnia	
Inne typy badań			niska	
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:			Zwiększ punktację w przypadku, gdy:	
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znacznych czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednio dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędów reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

Tabela 180. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

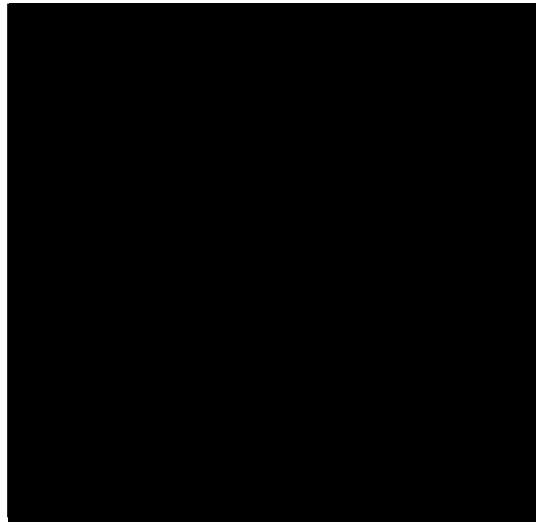
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

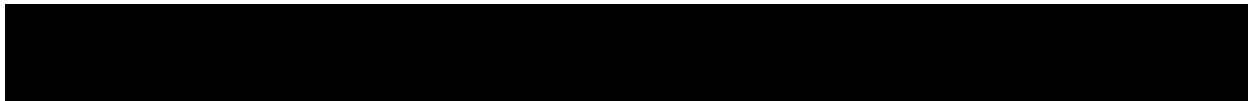
[Redacted]

[Redacted]

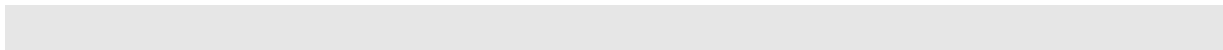


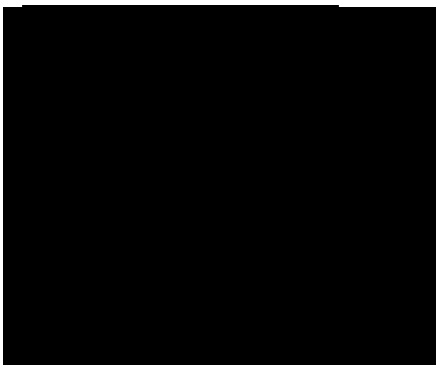
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Analiza ekonomiczna



 kwiecień 2012





Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

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

Adres korespondencyjny

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu.....	5
Kluczowe informacje z analizy	7
Streszczenie	9
1. Cel analizy ekonomicznej	17
2. Problem decyzyjny	18
2.1. Sposób finansowania	19
2.2. Oceniana interwencja	20
2.3. Komparatory	21
2.4. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji	26
2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne	27
3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej	29
3.1. Strategia analityczna.....	29
3.2. Perspektywa ekonomiczna	29
3.3. Horyzont czasowy analizy.....	30
3.4. Technika analityczna.....	32
3.5. Modelowanie	33
3.6. Ocena wyników zdrowotnych	67
3.7. Ocena kosztów	88
3.8. Dyskontowanie.....	127
3.9. Metody analizy wrażliwości.....	127
4. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania retygabiny z placebo	129
4.1. Wyniki analizy podstawowej	129
4.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	141
4.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i analizy wartości uzyskanych informacji	160
5. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania retygabiny z lakoamidem	169
5.1. Wyniki analizy podstawowej	169
5.2. Wyniki analizy wrażliwości	173
6. Ograniczenia niniejszej analizy	187
7. Walidacja wyników niniejszego opracowania	188
7.1. Walidacja wewnętrzna	188
7.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych ..	188
7.3. Walidacja zewnętrzna	197
8. Dyskusja	198
9. Wnioski końcowe	202
10. Bibliografia	204
11. Spis tabel	213
12. Spis rysunków.....	216
13. Spis wykresów	217
14. Aneks.....	218
14.1. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych.....	218

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

14.2. Ocena średniej ceny punktu rozliczeniowego świadczeń ambulatoryjnych.....	288
14.3. Metodologia porównania pośredniego retygabiny i lakozamidu	295
14.4. Porównanie cen leków Vimpat® w wybranych krajach europejskich	301
14.5. Śmiertelność analizowanych pacjentów	311
14.6. Technika analityczna - szczegóły	317

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	ang. <i>Absolute risk reduction</i> ; Bezwzględna redukcja ryzyka
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-użyteczności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CrI	ang. <i>Credible Interval/Bayesian confidence interval</i> ; Przedział wiarygodności/Bayesowski przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EVPI	ang. <i>Expected value of perfect information</i> ; Oczekiwana wartość perfekcyjnej informacji
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Względny hazard
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza zgodna z intencją leczenia
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
NMB	ang. <i>Net Monetary Benefit</i> ; Współczynnik korzyści monetarnej netto

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
OTC	ang. <i>over-the-counter</i> ; Preparaty sprzedawane bez recepty
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PP	Analiza <i>per protocol</i> ; Analiza zgodna z protokołem leczenia
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Zyskane lata życia skorygowane o jakość, zyskane lata życia w pełnym zdrowiu
RD	ang. <i>Risk Difference</i> ; Różnica w ryzyku
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Względna korzyść
RR	ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio, Risk Reduction</i> ; Ryzyko względne, redukcja ryzyka
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania retygabiny (Trobal[®]) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w odniesieniu do dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo (braku interwencji w III linii leczenia; dotychczasowego schematu leczenia nieuwzględniającego zastosowania retygabiny; istniejącej praktyki klinicznej) i stosowania lakozamidu (Vimpat[®]; potencjalny komparator zgodnie z pozytywną rekomendacją Rady Konsultacyjnej [109]) w warunkach polskich.
- ❖ Wykazano, że oceniana technologia lekowa jest efektywniejsza klinicznie (wiąże się z dłuższym życiem w pełnym zdrowiu), droższa ale wysoce kosztowo-użyteczna w odniesieniu do placebo ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w horyzoncie czasowym analizy ustalonym na poziomie trzech lat.
- ❖ Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej: oceniana technologia lekowa jest kosztowo-użyteczna z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do placebo, niezależnie od przyjętych założeń (zaobserwowano wyłącznie zmianę wnioskowania dotyczącą obecności lub braku wysokiej kosztowej-użyteczności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do placebo).
- ❖ Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy deterministycznej. Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Trobal[®] (retygabina) jako terapii wspomagającej zgodnie z wnioskowanym wskazaniem wiąże się z: prawdopodobieństwem kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej wynoszącym odpowiednio ██████████ w odniesieniu do dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo i przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności ustalonym na poziomie ██████████ za zyskany rok życia skorygowany o jakość oraz prawdopodobieństwem wyższej skuteczności praktycznej w odniesieniu do placebo równym ██████████ w horyzoncie czasowym analizy ustalonym na poziomie trzech lat.
- ❖ Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji świadczą, iż w celu optymalnej alokacji środków finansowych płatnika publicznego, płatnika za świadczenia medyczne i/albo społeczeństwa stosowanie retygabiny (Trobal[®]) jako terapii wspomagającej zgodnie z wnioskowanym wskazaniem przy cenach leków Trobal[®] proponowanych przez firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., powinno być współfinansowanie ze środków publicznych. Wykazano, że kontynuacja aktualnej strategii (brak współfinansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych) wiąże się z utratą korzyści finansowych ustalonych na poziomie ██████████ z perspektywy płatnika publicznego ██████████ PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i ██████████ PLN z perspektywy społecznej, w przeliczeniu na jednego pacjenta, u którego oceniana technologia lekowa miałyby zastosowanie i w horyzoncie trzech lat.
- ❖ Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów świadczą, że stosowanie retygabiny zgodnie z wnioskowanym wskazaniem z dużym prawdopodobieństwem będzie tańsze zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne od stosowania refundowanych leków lakozamidu. W ramach analizy wrażliwości wykazano, że aktualne ceny leków Vimpat[®] musiałyby ulec co najmniej ██████████ redukcji żeby stosowanie refundowanego lakozamidu wiązało się z takim samym kosztem dla płatnika publicznego i płatnika za świadczenia medyczne jak stosowanie retygabiny.
- ❖ Wyniki analizy świadczą o zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal[®] w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w odniesieniu do placebo. Co więcej wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczą o zasadności zastosowania retygabiny zamiast lakozamidu refundowanego w analizowanym wskazaniu. Potwierdzono tym samym adekwatność wysokości cen zbytu netto poszczególnych wariantów opakowań produktu leczniczego Trobalt® do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt® (retygabina; GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.) jako terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) [113] w warunkach polskich.

Oceniono, czy koszt stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu przy cenach leków Trobalt® proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. (ceny zbytu netto: Trobalt Starter (21 tab. x 50 mg+ 42 tab. x 100 mg) ████████ PLN, Trobalt (50 mg x 84 tab.) ████████ PLN, Trobalt (50 mg x 21 tab.) ████████ PLN, Trobalt (100 mg x 84 tab.) ████████ PLN, Trobalt (200 mg x 84 tab.) ████████ PLN, Trobalt (300 mg x 84 tab.) ████████ PLN, Trobalt (400 mg x 84 tab.) ████████ PLN), jest adekwatny do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i czy zasadne jest wpisanie ocenianej technologii lekowej do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Metody przeprowadzenia analizy

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią osoby dorosłe w wieku 18 lat i więcej z padaczką lekooporną o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) **(P)**,
- ocenianą interwencją jest stosowanie retygabiny w leczeniu wspomagającym (dodanym; ang. *add-on*) **(I)** [66],
- komparatorem dla ocenianej interwencji jest stosowanie placebo w ww. wskazaniu (brak interwencji w III linii leczenia; dotychczasowy schemat leczenia nieuwzględniający zastosowania retygabiny; istniejąca praktyka kliniczna) oraz stosowanie lakozamidu (Vimpat®) w analizowanym wskazaniu - potencjalny komparator zgodnie z pozytywną rekomendacją Rady Konsultacyjnej [109] **(C)**,
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja o $\geq 50\%$ częstotliwości napadów padaczkowych, pełna odpowiedź na leczenie definiowana jako całkowita redukcja napadów padaczkowych (brak napadów padaczkowych wśród analizowanych pacjentów) oraz rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (uwzględniono bezpośredni wpływ ocenianej technologii lekowej na wskazane efekty zdrowotne).

Zgodnie z propozycją Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., w opracowaniu założono, że stosowanie retygabiny w leczeniu wspomagającym padaczkę lekoopornej będzie współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych w zakresie wskazań refundacyjnych „padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”.

W obliczeniach kosztu farmakoterapii wspomagającej uwzględniono zasady refundacji leków zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [57].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz z perspektywy społecznej. Horyzont czasowy niniejszej analizy został ustalony na poziomie 3 lat w przypadku porównania retygabiny z placebo oraz jednego roku w przypadku porównania retygabiny z lakozamidem.

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji, wykorzystano informacje uzyskane w ramach badań kwestionariuszowych przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych z ośmiu ośrodków medycznych o różnym poziomie referencyjności oraz eksperta ds. rozliczeń z NFZ, a także wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną.

W przypadku oceny ekonomicznej stosowania retygabiny w odniesieniu do stosowania lakozamidu w analizowanym wskazaniu, ze względu na niepewność dotyczącą współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vimpat®, w analizowanym wskazaniu rozpatrywano trzy warianty:

- wariant 1. uwzględnia aktualny koszt leków lakozamidu na rynku prywatnym w Polsce [REDAKTOWANE]
- wariant 2. zawiera symulację kosztów lakozamidu i retygabiny w sytuacji pozytywnego rozpatrzenia wniosków refundacyjnych dla ww. substancji czynnych oraz wynikającego z nich utworzenia osobnych grup limitowych dla retygabiny i lakozamidu [REDAKTOWANE]
- wariant 3. uwzględnia symulację kosztów lakozamidu i retygabiny w sytuacji pozytywnego rozpatrzenia wniosków refundacyjnych dla ww. substancji czynnych oraz wynikającego z nich utworzenia wspólnej grupy limitowej dla retygabiny i lakozamidu (por. rozdziały: 3.7.2. - 3.7.4.).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności opartą na wynikach przeglądu systematycznego medycznych baz danych, przygotowanego przez [REDAKTOWANE] [52].

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do stosowania placebo oraz analizę minimalizacji kosztów stosowania retygabiny i lakozamidu w leczeniu III rzutu padaczki odpornej na leczenie.

Próg kosztowej-użyteczności (maksymalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 99 543 PLN (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto *per capita* w Polsce w latach 2007-2009; por. rozdział 14.6.1.).

Modelowano efektywność praktyczną ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu, w odniesieniu do komparatora na drodze przystosowania wyników randomizowanych badań klinicznych [58], [59], [60] do warunków praktyki klinicznej w Polsce (por. rozdziały: 3.5.).

Wyniki analizy dla porównania retygabiny jako terapii wspomagającej z dotychczas stosowaną terapią w skojarzeniu z placebo
Stosowanie produktu leczniczego Trobalt® zamiast placebo w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u

których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) wiąże się z uzyskaniem dodatkowych:

- [REDACTED] zdyskontowanych lat życia z częściową kontrolą padaczki,
- [REDACTED] zdyskontowanych lat życia bez napadów padaczkowych oraz
- [REDACTED] zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY)

w odniesieniu do placebo, w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie trzech lat.

Zastąpienie stosowania placebo przez stosowanie produktu leczniczego Trobalt® zgodnie z wnioskowanym wskazaniem w horyzoncie czasowym trzech lat wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym:

- [REDACTED] PLN z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia),
- [REDACTED] PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz
- [REDACTED] PLN z perspektywy społecznej.

•

[REDACTED]

[REDACTED]

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) wynikający z zastosowania retygabiny w miejsce placebo jako terapii wspomagającej w horyzoncie czasowym trzech lat został określony na poziomie (zakres niepewności określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości): [REDACTED] PLN (95% CI: [REDACTED] PLN/QALY) z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED] PLN (95% CI: [REDACTED] PLN/QALY) z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz [REDACTED] (95% CI: [REDACTED] PLN/QALY) z perspektywy społecznej.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

W scenariuszu zakładającym brak uwzględnienia korelacji częstotliwości napadów padaczkowych ze zużyciem zasobów medycznych i z wykorzystaniem zasobów ludzkich, stosowanie retygabiny jako terapii wspomagającej zgodnie z wnioskowanym wskazaniem jest [REDACTED] każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do placebo w horyzoncie analizy trzech lat.

Przy założeniu braku wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na zużycie zasobów medycznych w Polsce oraz na liczbę dni absencji pracowniczej pacjenta lub jego opiekuna (wariant analizy uwzględniający wpływ napadów padaczkowych wyłącznie na jakość życia pacjenta), inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w miejsce placebo, w horyzoncie czasowym trzech lat wynosi:

- [REDACTED] PLN z perspektywy płatnika publicznego,
- [REDACTED] PLN zarówno z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, jak i z perspektywy społecznej.

Przy uwzględnieniu wyłącznie istotnych statystycznie korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z częstotliwością i charakterem rozliczanych świadczeń medycznych inkrementalny, koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w miejsce placebo, w horyzoncie czasowym trzech lat został ustalony na

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

poziomie ████████ PLN z perspektywy płatnika publicznego, ████████ PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i ████████ PLN z perspektywy społecznej.

Uwzględnienie w ocenie skuteczności klinicznej zastosowania retygabiny w odniesieniu do placebo wyników badań klinicznych [58], [59], dotyczących wyłącznie pacjentów z Polski, spowodowało w horyzoncie czasowym trzech lat:

- ████████ liczby uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość wynikających z zastąpienia placebo ocenianą technologią lekową ████████
- ████████ inkrementalnych kosztów uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikających z zastosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w miejsce placebo ████████ PLN/QALYG z perspektywy płatnika publicznego, z ████████ ████████ PLN/QALYG z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz z ████████ ████████ PLN/QALYG z perspektywy społecznej).

Niezależnie od długości przyjętego horyzontu czasowego testowanego w ramach analizy wrażliwości, oceniana technologia lekowa jest ████████ w odniesieniu do placebo ze wszystkich uwzględnionych w opracowaniu perspektyw ekonomicznych. Wykazano, że w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu wynikający z zastąpienia placebo ocenianym schematem terapeutycznym wynosi ████████ PLN z perspektywy płatnika publicznego, ████████ PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i ████████ PLN z perspektywy społecznej.

Niezależnie od przyjętych wartości parametrów dotyczących efektywności klinicznej porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia pacjentów z analizowanej populacji, stosowanie retygabiny jako terapii wspomagającej zgodnie z wnioskowanym wskazaniem ████████ z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne jak i z perspektywy społecznej w odniesieniu do placebo i w horyzoncie czasowym trzech lat.

Maksymalny zakres niepewności inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności uwzględniający skrajne wartości parametrów dotyczących efektywności klinicznej porównywanych interwencji oraz parametrów dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji w horyzoncie trzech lat wyniósł:

- od ████████ PLN do ████████ PLN z perspektywy płatnika publicznego,
- od ████████ PLN do ████████ PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz
- od ████████ PLN do ████████ PLN z perspektywy społecznej.

W ramach progowej analizy wrażliwości określono, że cena zbytu netto poszczególnych wariantów opakowań produktu leczniczego Trobalt® w celu wyrównania inkrementalnego kosztu uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu, wynikającego z zastąpienia placebo przez ocenianą technologię lekową z progiem kosztowej-użyteczności ustalonym w warunkach polskich na poziomie 99 543 PLN, ████████

- ████████ w przypadku perspektywy płatnika publicznego,
- ████████ w przypadku perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz
- ████████ w przypadku perspektywy społecznej.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Stosowanie produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej zgodnie z wnioskowanym wskazaniem wiąże się z:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

w horyzoncie czasowym analizy ustalonym na poziomie trzech lat.

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie ocenianej interwencji charakteryzuje się wyższą skutecznością praktyczną w odniesieniu do placebo, jest [REDACTED] w odniesieniu do placebo w horyzoncie czasowym trzech lat ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji

Płatnik publiczny, płatnik za świadczenia medyczne oraz społeczeństwo [REDACTED] PLN [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN w przeliczeniu na jednego pacjenta w celu wyeliminowania niepewności dotyczącej potwierdzenia, że stosowanie ocenianej technologii lekowej jest optymalne pod względem kosztowej-użyteczności.

Wybór dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, jako optymalnej strategii leczenia pacjentów z analizowanej populacji (czyli podjęcie decyzji dotyczącej braku współfinansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych), wiąże się z [REDACTED]

Wykazano, że kontynuacja aktualnej strategii [REDACTED] PLN [REDACTED] PLN [REDACTED] PLN [REDACTED] PLN w przeliczeniu na jednego pacjenta, u którego oceniana technologia lekowa miałyby zastosowanie i w horyzoncie trzech lat.

Wyniki analizy dla porównania retygabiny z lakozamidem

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów świadczą, że [REDACTED]

- [REDACTED] PLN [REDACTED]
- [REDACTED] PLN [REDACTED] PLN [REDACTED] PLN [REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wyniki wariantu 2. analizy minimalizacji kosztów świadczą, że

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content with small yellow markers]

Wyniki wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów świadczą, że

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content with small yellow markers]

Wyniki progowej analizy wrażliwości

Przy współfinansowaniu ze środków publicznych retygabiny i lakozamidu w ramach osobnych grup limitowych (wariant 2. analizy) stosowanie produktu leczniczego Trobalt®

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content with small yellow markers]

Przy współfinansowaniu ze środków publicznych retygabiny i lakozamidu w ramach wspólnej grupy limitowej (wariant 3. analizy) stosowanie produktu leczniczego Trobalt® będzie [REDACTED]

Wnioski z analizy ekonomicznej

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie współfinansowanej ze środków publicznych retygabiny (Trobal®) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), [REDACTED]

[REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz z perspektywy społecznej w odniesieniu do stosowania placebo.

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów świadczą, że [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne [REDACTED]

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że oceniana interwencja spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. [125], tj.:

- wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych związanych z obniżoną jakością życia (napadów padaczkowych),
- wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukuje ryzyko wystąpienia urazów powstałych w trakcie napadu padaczkowego),
- poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia napadów padaczkowych może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana (zapobiega przedwczesnemu zgonowi podczas napadu padaczkowego),
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo,
- cechuje ją taka sama skuteczność kliniczna w analizowanym wskazaniu jak stosowania lakozamidu [52], który uzyskał pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej [109],
- w ramach niniejszej analizy określono [REDACTED] perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej [REDACTED] w przypadku zastosowania retygabiny w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w odniesieniu do placebo,

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- w ramach niniejszej analizy ekonomicznej określono, że [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że retygabina to pierwszy lek z klasy aktywatorów kanału potasowego, jaki jest wprowadzany do obrotu w Polsce. Rozszerzenie dostępu do jej stosowania może w znacznym stopniu poprawić wyniki zdrowotne wśród pacjentów z analizowanej populacji poprzez zwiększenie różnorodności dostępnych opcji terapeutycznych i, tym samym, poprawić możliwość korzystniejszego dostosowania schematu leczenia do indywidualnych potrzeb dorosłego pacjenta z padaczką oporną na leczenie.

1. Cel analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt® (retygabina; GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) [113] w warunkach polskich.

Analiza została opracowana w związku z ubieganiem się przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., o współfinansowanie produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w wyżej wymienionym wskazaniu ze środków publicznych (w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

2. Problem decyzyjny

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią osoby dorosłe w wieku 18 lat i więcej z padaczką lekooporną o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) **(P)**,
- ocenianą interwencją jest stosowanie retygabiny w leczeniu wspomagającym (dodanym; ang. *add-on*) **(I)** [66],
- komparatorem dla ocenianej interwencji jest stosowanie placebo w ww. wskazaniu; dodatkowo mając na uwadze pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej [109] rozpatrywano również lakozamid (Vimpat®) jako komparator dla ocenianej interwencji **(C)**,
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja o $\geq 50\%$ częstotliwości napadów padaczkowych, pełna odpowiedź na leczenie definiowana jako całkowita redukcja napadów padaczkowych (brak napadów padaczkowych wśród analizowanych pacjentów) oraz rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (uwzględniono bezpośredni wpływ ocenianej technologii lekowej na wskazane efekty zdrowotne).

Analizowany problem decyzyjny obejmuje ocenę zasadności ekonomicznej dla stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym wśród dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną na warunkach finansowania proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy dla podjęcia decyzji o wpisaniu retygabiny do Wykazu refundowanych produktów leczniczych stosowanych w chorobach przewlekłych i niektórych chorobach psychicznych, a także ocenić adekwatność kosztu stosowania retygabiny do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

2.1. Sposób finansowania

W chwili obecnej (kwiecień 2012 roku), stosowanie produktu leczniczego Trobalt® nie jest współfinansowane ze środków publicznych.

Podmiot odpowiedzialny, firma GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., proponuje dodanie w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych kolejnej grupy limitowej, w ramach której stosowanie retygabiny w terapii dodanej padaczki lekoopornej będzie współfinansowane ze środków publicznych ale wyłącznie w sytuacji braku tolerancji lub braku skuteczności stosowania leków przeciwpadaczkowych z grupy Epi-lo.

Robocza nazwa proponowanego zakresu wskazań refundacyjnych brzmi „padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”.

Uzasadnienie stworzenia osobnej jednostki chorobowej w Wykazie dla ocenianej technologii lekowej uwzględnia następujące aspekty:

- ██████████ stosowania nowatorskiej, pod względem mechanizmu działania, technologii lekowej i tym samym ochrona budżetu płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wykorzystania ocenianej interwencji,
- skuteczność kliniczna ocenianej interwencji określona na próbie pacjentów, u których większość leków stosowanych w padaczce lekoopornej nie była efektywna oraz
- unikatowy mechanizm działania retygabiny [113].

Mając na uwadze powyższe aspekty, a także zgodność przedstawionego sposobu refundacji ze wskazaniami do stosowania Trobalt® [66], w ramach niniejszej analizy uwzględniono wnioskowany zakres wskazań refundacyjnych.

Dodatkowo, zgodnie z wynikami analizy strategii finansowania leczenia przeciwpadaczkowego w Polsce przedstawionymi w przeprowadzonej przez ██████████ Analizie problemu decyzyjnego [113], założono, że poszczególne warianty opakowań produktu leczniczego Trobalt® będą:

- zaliczone do kategorii najwyższej dostępności dla pacjenta (odpłatność ryczałtowa za opakowanie; co zostało potwierdzone w ramach przeprowadzonej przez ██████████ ██████████ analizie problemu decyzyjnego [113]),
 - zaliczone do osobnej grupy limitowej, podobnie jak oryginalne produkty Sabril® i Gabitril®.
-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Dodatkowo, w ramach oceny zasadności ekonomicznej stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do lakozamidu, rozważono sytuację w której obydwie ww. substancje czynne tworzą wspólną grupę limitową (por. rozdział 3.7.4.).

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków zgodne z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696) [57].

2.2. Oceniana interwencja

2.2.1. Charakter ocenianej interwencji

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

Szczegółowe dane kliniczne i właściwości farmakologiczne retygabiny zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [113].

2.2.2. Dawkowanie ocenianej interwencji

W chwili obecnej (kwiecień 2012 roku) retygabina nie ma ustalonej zdefiniowanej dziennej dawki. Światowa Organizacja Zdrowia tymczasowo wyznaczyła DDD retygabiny na poziomie 900 mg/d [51].

Produkt leczniczy Trobalt® jest obecny na polskim rynku farmaceutycznym od niedawna, skutkiem czego eksperci nie posiadają doświadczenia w jego stosowaniu, niezbędnego do określenia średniej dawki w fazie podtrzymującej.

Ponieważ w modelowaniu założono, że na etapie miareczkowania część pacjentów odpowiada na poszczególne dawki z zakresu 600 - 1200 mg, a pozostali przechodzą na kolejne dawki do osiągnięcia maksymalnej, po której następuje zakwalifikowanie pacjenta jako nieodpowiadającego na leczenie, wartość DDD retygabiny nie wpływa na wyniki z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne czy z

perspektywy społecznej, gdzie koszt stosowania retygabiny ustalony jest na poziomie ceny detalicznej. Uwzględnienie DDD jest niezbędne do oceny wysokości odpłatności pacjenta za poszczególne opakowania leku Trobalt®.

Informacje uzyskane od Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., wskazują dawkę 900 mg/d jako średnią dawkę wykorzystywaną w praktyce. Tym samym, tymczasowa wartość DDD retygabiny, wynosząca 900 mg/d, została uwzględniona w opracowaniu [51].

Schemat dawkowania retygabiny w fazie miareczkowania określono na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce produktu leczniczego Trobalt® [66] oraz informacji uzyskanych z faz otwartych będących kontynuacją badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w niniejszym opracowaniu [61].

Założono, że pacjent rozpocznie stosowanie retygabiny od dawki 300 mg/d i, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, będzie ją zwiększał o 150 mg tygodniowo aż do maksymalnej dawki 1 200 mg/d.

2.3. Komparatory

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez ██████████ ██████████ analizie problemu decyzyjnego [113].

We wstępnej fazie wspomnianej analizy, jako komparatory dla ocenianej interwencji wybrano stosowanie wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny oraz lewetiracetamu w analizowanym wskazaniu, czyli substancji czynnych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W celu jednoznacznego wykazania efektywności klinicznej stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu, jako komparator wybrano także zastosowanie placebo lub brak interwencji wspomagającej dotychczasowe leczenie [113].

Analiza wpływu proponowanego przez firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. sposobu finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych na jej dostępność dla pacjenta z analizowanej populacji potwierdziła zasadność przyjęcia wyłącznie placebo jako komparatora dla stosowania retygabiny wśród pacjentów, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) [113].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Jednocześnie do potencjalnych komparatorów dla ocenianej interwencji zaliczono lakozamid, który uzyskał pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania ze środków publicznych jego stosowania w III linii leczenia przeciwpadaczkowego [109], [140].

Utworzenie osobnej jednostki chorobowej w Wykazie refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych, w ramach której stosowanie retygabiny będzie finansowane ze środków publicznych, spowoduje wyodrębnienie momentu zastosowania ocenianej interwencji i będzie wiązać się z brakiem zasadności uwzględnienia wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny oraz topiramatu jako schematów alternatywnych dla ocenianej technologii lekowej.

Porównanie ekonomiczne z ww. substancjami czynnymi wyłącznie potwierdziłoby zasadność utworzenia kolejnego rzutu leczenia.

ocenianej interwencji nad substancjami czynnymi stosowanymi aktualnie w leczeniu padaczki odpornej na leczenie stanowi jeden z powodów utworzenia III linii leczenia padaczkowego skutkiem czego wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, tiagabina, topiramatu, okskarbazepina oraz lewetiracetam (interwencje II linii leczenia) nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji.

Co więcej wskazane substancje czynne łącznie z retygabiną nie stanowią interwencji wzajemnie się wykluczających co definitywnie wyklucza ich uwzględnienie w ramach inkrementalnej analizy której przedmiotem jest określenie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER, ICUR).

Zastosowanie retygabiny finansowanej ze środków publicznych na zasadach proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., spowoduje, że oceniana technologia lekowa znajdzie zastosowanie:

- po terapii z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo,
- przed zastosowaniem substancji czynnej z analizowanej grupy lub
- jako kolejny składnik terapii dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie, ale w odróżnieniu od substancji czynnych z grona Epi-lo, technologia lekowa nie może zostać zastosowana na każdym etapie leczenia dodanego.

Potwierdzeniem przedstawionych tez są dwa hipotetyczne schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji w ramach scenariusza zakładającego współfinansowanie ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, jak i w ramach scenariusza zakładającego brak finansowania stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych (por. tabela poniżej).

Tabela 1. Hipotetyczne schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji w przypadku rozszerzenia dostępności do ocenianej technologii lekowej (współfinansowanie ze środków publicznych) oraz w przypadku braku jej finansowania ze środków publicznych.

Scenariusz	Sekwencja leczenia nr 1*	Sekwencja leczenia nr 2*
Brak finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych	<ul style="list-style-type: none"> • terapia dodana <u>lekiem A</u>, • w przypadku niepowodzenia ww. schematu, terapia dodana z wykorzystaniem <u>leku B</u> (zastępowanie leków), • ... 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia dodana <u>lekiem A</u>, • w przypadku niepowodzenia ww. schematu, terapia dodana z wykorzystaniem <u>leków: A i B</u> (rozszerzenie politerapii), • ...
Współfinansowanie ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych	<ul style="list-style-type: none"> • terapia dodana <u>lekiem A</u>, • w przypadku niepowodzenia ww. schematu, terapia dodana z wykorzystaniem <u>retygabiny</u> (zamiast A), • w przypadku niepowodzenia ww. schematu, terapia dodana z wykorzystaniem <u>leku B i/albo retygabiny</u> (zastępowanie leków i/albo rozszerzenie politerapii), • ... 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia dodana <u>lekiem A</u>, • w przypadku niepowodzenia ww. schematu, terapia dodana z wykorzystaniem <u>retygabiny i leku A</u>, • w przypadku niepowodzenia ww. schematu, terapia dodana z wykorzystaniem <u>retygabiny, leku A lub leku B</u> (zastępowanie leków i/albo rozszerzenie politerapii), • ...

* lek A i lek B to dowolne dwie substancje z wymienionych: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina oraz topiramata.

Precyzyjne zdefiniowanie momentu zastosowania retygabiny w leczeniu dodanym pacjentów z analizowanej populacji sprawia, że nie jest zasadne uwzględnienie leków z grupy Epi-lo jako komparatorów. W przypadku sekwencji leczenia nr 1 z tabeli powyżej, retygabina tylko pozornie stosowana jest w miejsce leku B, gdyż jej zastosowanie może poprzedzić zastosowanie tego leku. Tak więc zastosowanie retygabiny u części pacjentów wiąże się wyłącznie z opóźnieniem inicjalizacji terapii B (stosowanie leku B w analizowanym przykładzie wpływa raczej na dalsze losy pacjentów i koszt leczenia pacjentów z porównywanych grup niż stanowi komparator dla ocenianej interwencji).

O wiele bardziej wymowny jest przykład 2. z tabeli powyżej, gdzie stosowanie retygabiny może stanowić składnik politerapii obok leku A i leku B.

Schematycznie analizowane sytuacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Rysunek 1. Schemat leczenia pacjentów z padaczką lekooporną w przypadku braku refundacji retygabiny ze środków publicznych w ramach proponowanej strategii finansowania (schemat górny) oraz schemat leczenia pacjentów z padaczką lekooporną w przypadku wpisania ocenianej technologii lekowej do Wykazu i utworzenia osobnej jednostki chorobowej (schemat dolny).

Podsumowując, przedstawione informacje wyraźnie wskazują, iż jedynym komparatorem dla ocenianej technologii lekowej, współfinansowanej ze środków publicznych na zasadach proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, jest stosowanie placebo (brak interwencji wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki oceny efektywności eksperymentalnej dla stosowania retygabiny w odniesieniu do placebo. Tym samym oceniono rzeczywisty efekt dodania III linii leczenia wspomagającego do istniejącej praktyki klinicznej z korektą o tzw. efekt placebo. Oznacza to, że w ramach niniejszej analizy oceniono zasadność ekonomiczną dołączenia retygabiny do dotychczasowego schematu leczenia przeciwpadaczkowego.

Uwzględniona w ramach niniejszej analizy ekonomicznej definicja placebo określa więc schemat dotychczasowego leczenia (brak interwencji w III rzucie leczenia / naturalny przebieg choroby wśród pacjentów predysponowanych do III linii leczenia).

Pozytywna rekomendacja, dotycząca stosowania lakoamidu w analizowanym wskazaniu [109], świadczy o tym, że w przypadku pomyślnego dla Podmiotu odpowiedzialnego za Vimpat® zakończenia negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia, stosowanie lakoamidu w analizowanym wskazaniu będzie komparatorem dla ocenianej interwencji.

Mając powyższe na uwadze, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono również stosowanie lakoamidu (Vimpat®) jako komparator dla ocenianej interwencji.

Uwzględniono wyłącznie leki Vimpat® pod taką samą postacią farmaceutyczną jak leki Trobalt®. Roztwór do wstrzykiwań i syrop został pominięty ze względu na brak odpowiednika wśród leków Trobalt®.

W przypadku oceny ekonomicznej stosowania retygabiny w odniesieniu do stosowania lakoamidu w analizowanym wskazaniu, ze względu na niepewność dotyczącą współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vimpat® w analizowanym wskazaniu, rozpatrywano trzy warianty:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie lakoamidu określone na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vimpat® [110] i zdefiniowanej dziennej dawki wg Światowej Organizacji Zdrowia [51].

Założono, że pacjent rozpoczyna leczenie lakoamidem od dawki 100 mg/d i co tydzień ma możliwość zwiększenia jej o taką samą wartość [110]. Założono, że na etapie podtrzymującym dawkowanie lakoamidu wyniesie 300 mg/d [51].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

2.4. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Trobalt® [66] oraz przy uwzględnieniu proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., zakresu wskazań refundacyjnych [113].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [66], Trobalt® wskazany jest do stosowania jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób z padaczką w wieku 18 lat i więcej.

Podmiot odpowiedzialny, firma GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., proponuje dodanie w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych kolejnej grupy limitowej, w ramach której stosowanie retygabiny w terapii dodanej padaczki lekoopornej będzie współfinansowane ze środków publicznych ale wyłącznie w sytuacji braku tolerancji lub braku skuteczności stosowania leków przeciwpadaczkowych z grupy Epi-Lo (por. rozdział 2.1.).

Ze względu na charakter wnioskowanego sposobu finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, umożliwiający kontrolę ordynacji ocenianego produktu na takim samym poziomie, jak występuje obecnie przy stosowaniu leków z grupy Epi-Lo, w ramach niniejszej analizy w porozumieniu z Podmiotem odpowiedzialnym, firmą GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., uwzględniono możliwość stosowania produktu Trobalt® wyłącznie w leczeniu wspomagającym analizowanych pacjentów. Nie zidentyfikowano przesłanek sugerujących możliwość nadużywania ocenianej technologii lekowej w przypadku jej finansowania ze środków publicznych na zasadach proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny.

Tym samym populację docelową, dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji, stanowią dorośli pacjenci z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) [113].

Szczegóły dotyczące estymacji wielkości analizowanej populacji przedstawiono w przeprowadzonej przez ██████████ Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [136].

2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne

Opierając się na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych [52], w ramach którego wykazano istotne różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania retygabiny w odniesieniu do placebo, w niniejszym opracowaniu ekonomicznym uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych sposobów postępowania.

Modelowano efektywność praktyczną ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do komparatora na drodze przystosowania wyników randomizowanych badań klinicznych [58], [59], [60] do warunków praktyki klinicznej w Polsce (por. rozdziały: 3.5.).

Uwzględnionymi w ramach niniejszego opracowania punktami końcowymi są:

- odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej, definiowana jako redukcja o co najmniej 50% wyjściowej częstotliwości napadów padaczkowych,
- pełna odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej, definiowana jako 100% redukcja wyjściowej częstotliwości napadów wśród analizowanych pacjentów (brak napadów padaczkowych u pacjenta) oraz
- rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Wyboru ocenianych punktów końcowych dokonano z uwzględnieniem wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród dziewięciu ekspertów (ośmiu ekspertów klinicznych i eksperta ds. rozliczeń z NFZ; por. rozdział 14.1.2.).

W ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wykazano, że odpowiedź na leczenie, definiowana jako co najmniej 50% redukcja częstotliwości napadów padaczkowych, jest powszechnie akceptowana (wszyscy eksperci kliniczni zgłosili poprawność przyjętego progu odpowiedzi dla wysokości redukcji częstotliwości napadów padaczkowych), ale priorytetem (często czysto teoretycznym) jest osiągnięcie 100% redukcji (brak napadów padaczkowych u pacjenta; por. rozdział 14.1.2.).

Co więcej, wyniki przeprowadzonego badania kwestionariuszowego świadczą, że leczenie wszystkich działań niepożądanych, których częstość występowania jest istotnie wyższa wśród pacjentów stosujących analizowaną substancję czynną w odniesieniu do placebo, związane jest przede wszystkim

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

z modyfikacją schematu leczenia przeciwpadaczkowego, czyli zmianą dawki stosowanego leku lub, w przypadku skrajnego nasilenia objawów niepożądanych, zmianą stosowanej substancji czynnej.

Eksperti kliniczni wskazali ponadto, że występowanie większości (jeśli nie wszystkich) analizowanych działań niepożądanych nie generuje dodatkowych kosztów dla Narodowego Funduszu Zdrowia czy pacjenta w przypadku modyfikacji dawkowania stosowanego schematu (decyzja o zmianie dawki leku ma miejsce z reguły podczas rutynowych konsultacji lekarskich).

Tym samym, w ramach niniejszego raportu ekonomicznego nie uwzględniono poszczególnych działań niepożądanych.

Mając na uwadze, iż niezwykle ważne dla analizowanego problemu decyzyjnego jest precyzyjne określenie zużycia retygabiny stosowanej w leczeniu wspomagającym oraz określenie częstotliwości zmiany farmakoterapii w opracowaniu, uwzględniono raportowaną w badaniach klinicznych rezygnację z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego, uwzględniono dodatkowy koszt opieki nad pacjentem przerywającym leczenie dodane padaczki z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

W opracowaniu uwzględniono wyłącznie punkty końcowe, raportowane w ramach uwzględnionych badań klinicznych; nie odnaleziono żadnych wiarygodnych źródeł sugerujących występowanie korelacji uwzględnionych punktów z innymi istotnymi klinicznie punktami końcowymi (np. zgon).

3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej

3.1. Strategia analityczna

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez ██████████ [52].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [118].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w [127].

3.2. Perspektywa ekonomiczna

Zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, podstawową perspektywą ekonomiczną analizy ekonomicznej jest perspektywa rozszerzona płatnika za świadczenia medyczne (płatnik publiczny – Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) [1].

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono koszty istotne z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

W ramach analizy przedstawiono również wyniki z perspektywy Podmiotu zobowiązanego do finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych (płatnika publicznego, Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz wyniki z perspektywy społecznej.

Przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej z wyodrębnieniem kosztów pośrednich uzasadniono występowaniem następujących aspektów:

- wyniki zdrowotne analizowanej interwencji w istotnym stopniu dotyczą nie tylko samego chorego, ale również innych członków społeczeństwa (w szczególności opiekunów chorych),
- wyniki zdrowotne analizowanej interwencji istotnie związane są ze stałą lub okresową niezdolnością do pracy zatrudnionych osób w wieku produkcyjnym lub ich opiekunów,
- wyniki zdrowotne analizowanej interwencji potencjalnie wpływają na wydatki płatnika publicznego na zasiłki chorobowe i renty oraz inne, ponoszone w ramach ubezpieczenia społecznego,
- uwzględniona perspektywa minimalizuje ryzyko pominięcia aspektów, które mogłyby mieć znaczenie dla podejmujących decyzję.

3.3. Horyzont czasowy analizy

Skuteczność kliniczna ocenianej interwencji została oceniana w ramach badań klinicznych podczas szesnasto- lub osiemnastotygodniowych obserwacji [52].

Wykazano, że stosowanie retygabiny istotnie redukuje częstotliwość napadów padaczkowych w odniesieniu do placebo. Nie obserwowano wpływu zastosowania ocenianej interwencji na śmiertelność pacjentów z padaczką lekooporną [52].

Co więcej, nie odnaleziono wiarygodnych informacji dotyczących korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z ryzykiem zgonu, co może sugerować, że przyjęcie horyzontu czasowego obejmującego czas do zgonu chorego nie jest uzasadnione.

Z drugiej strony farmakoterapia wspomagająca leczenie padaczki lekoopornej trwa przewlekłe, zwykle do końca życia pacjenta z analizowanej populacji (wyniki badania kwestionariuszowego; por. rozdział 14.1.2.).

Na uwagę zasługuje fakt, iż wśród pacjentów z analizowanej populacji zmiana schematu leczenia jest bardzo częsta.

Świadczą o tym:

- wyniki badań klinicznych sugerujących występowanie odpowiedzi tylko u 20 – 50% pacjentów rozpoczynających leczenie [52],
- wyniki badań otwartych dla retygabiny informujące, że po 28 miesiącach od rozpoczęcia leczenia stosowanie retygabiny kontynuuje tylko 36,7% pacjentów [119], a także
- wyniki modelowania (por. rozdział 3.5.) które sugerują, że wśród [REDACTED] pacjentów rozpoczynających leczenie retygabiną po roku kontynuuje je tylko [REDACTED] po dwóch latach [REDACTED] po trzech latach [REDACTED] po czterech latach [REDACTED] a po pięciu latach – [REDACTED]

Tym samym horyzont czasowy analizy dłuższy niż pięć lat uwzględniałby przede wszystkim pacjentów, u których stosowanie retygabiny zostałyby przerwane.

Mając na uwadze powyższe, horyzont analizy stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do stosowania placebo został ustalony na poziomie 3 lat (zaokrąglona do pełnych lat średnia wartość z okresu obserwacji badań klinicznych [58], [59], [60] oraz maksymalnego horyzontu czasowego zdefiniowanego powyżej). Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki niniejszej analizy zmiany horyzontu czasowego w zakresie od [REDACTED]

Testowano horyzont czasowy ustalony na poziomie: [REDACTED] (horyzont dwóch badań klinicznych [58], [59] oceniających retygabinę) [REDACTED]

W przypadku porównania stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do stosowania lakoamidu, ze względu na charakter uwzględnionej techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów; por. rozdział 3.4.) horyzont czasowy analizy ustalono na poziomie jednego roku (365,25 dni od punktu początkowego analizy).

Punkt początkowy analizy (zarówno dla porównania ocenianej interwencji z placebo jak i z lakoamidem) obejmuje wpisanie produktu leczniczego Trobalt® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dla zakresu wskazań refundacyjnych: napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., punkt początkowy analizy został ustalony [REDACTED] - jest to realny okres rozpoczęcia współfinansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego Podmiotu odpowiedzialnego.

3.4. Technika analityczna

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [52] wykazano istotne różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie w odniesieniu do placebo oraz brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania retygabiny i lakoamidu w analizowanym wskazaniu.

Zaistniały więc warunki do przeprowadzenia analizy kosztów-efektywności stosowania produktu Trobalt® w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do placebo oraz analizy minimalizacji kosztów stosowania produktu Trobalt® w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do stosowania lakoamidu (por. rozdział 3.6.) [1], [127].

Nie odnaleziono dowodów naukowych wskazujących istotną korelację częstotliwości napadów padaczkowych ze śmiertelnością pacjentów z analizowanej populacji. Wykazano natomiast, że wystąpienie napadów padaczkowych istotnie wpływa na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.3.). Tym samym, najodpowiedniejszą techniką analityczną przy udowodnionej różnicy w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji jest analiza kosztów-użyteczności uwzględniająca wpływ częstotliwości napadów padaczkowych na jakość życia dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie.

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dodatkowo zgodne jest z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [127].

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów-użyteczności dla porównania ocenianej interwencji z placebo oraz deterministyczną analizę dla porównania ocenianej interwencji ze stosowaniem lakozydum w analizowanym wskazaniu.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR; inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość – QALY).

Dodatkowo, mając na uwadze, iż różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji mogą nie być istotne (teoretycznie różnica w QALY pomiędzy interwencjami może wynieść 0), w ramach niniejszej analizy przeprowadzono również estymację współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) oraz inkrementalnego współczynnika korzyści monetarnej netto (INMB).

Powyższe wartości wykorzystano w ramach analizy wartości uzyskanych informacji (ang. *value of information*) pozwalającej przeprowadzić optymalizację alokacji zasobów wśród pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 14.6.1.).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości oceniono również prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że stosowanie retygabiny jest kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne lub perspektywy społecznej w odniesieniu do placebo, przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności.

Próg kosztowej-użyteczności (koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość określający skłonność Regulatora do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został, w ramach niniejszej analizy, ustalony na poziomie 99 543 PLN (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto *per capita* w Polsce w latach 2007-2009; por. rozdział 14.6.1.).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawiono pod postacią całkowitych kosztów stosowania porównywanych interwencji oraz kosztów inkrementalnych ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

3.5. Modelowanie

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

W ramach oceny zasadności ekonomicznej stosowania retygabiny w miejsce lakozamidu w analizowanym wskazaniu nie przeprowadzono modelowania efektów zdrowotnych – porównano wyłącznie koszty stosowania porównywanych interwencji (por. rozdział 3.4.).

W ramach analizy ekonomicznej, oceniającej zasadność stosowania retygabiny w miejsce placebo, przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej, w warunkach praktyki klinicznej.

Modelowano długoterminowe konsekwencje kliniczne i kosztowe niepowodzenia stosowania porównywanych interwencji, bez ekstrapolacji wyników uwzględnionych badań klinicznych poza horyzont jego obserwacji (skuteczność kliniczna porównywanych schematów leczenia, a więc odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, manifestowała się wyłącznie w okresie obserwacji badań klinicznych). U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, modelowano wtórną jej utratę z wykorzystaniem wyników badań otwartych, będących kontynuacją randomizowanych badań klinicznych [58], [59], [60].

Charakter modelowania obejmuje przede wszystkim przypisanie analizowanym w opracowaniu zdarzeniom klinicznym kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, pacjenta lub społeczeństwo w warunkach polskich, określenie długoterminowych konsekwencji zmiany częstotliwości napadów padaczkowych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz przypisanie pacjentom, u których wystąpiły analizowane incydenty kliniczne, wartości obniżenia jakości życia.

Modelowanie obejmuje także przystosowanie wyników badań klinicznych do warunków praktyki klinicznej.

Powody przeprowadzenia modelowania:

- brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności klinicznej stosowania Trobalt® dla długich okresów obserwacji i tym samym brak możliwości oceny wpływu ocenianej interwencji na jakość życia,
 - zniwelowanie ograniczeń badań klinicznych, nieuwzględniających w pełni elastycznego doboru dawkowania do potrzeb chorego (okres wymuszonego miareczkowania do ocenianej dawki leku i brak możliwości w pełni elastycznego modyfikowania dawki w fazie podtrzymującej leczenia),
 - brak oceny skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych w skali od 0 do 1 (np. ang. *time-to-trade off*, TTO), która mogłaby zostać bezpośrednio wykorzystana w ramach oceny
-

ekonomicznej – zgodnie z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzania analiz ekonomicznych, wnioskowanie powinno obejmować określenie inkrementalnego kosztu uzyskania roku życia lub roku życia w pełnym zdrowiu [1],

- adaptacja wyników badań klinicznych do warunków praktyki w Polsce polegająca m.in. na:
 - dopasowaniu kosztów istotnych z analizowanej perspektywy do efektów klinicznych,
 - korelacji częstotliwości napadów padaczkowych ze zużyciem zasobów przez pacjenta z analizowanej populacji (hospitalizacje, wizyty w izbie przyjęć, lekarskie konsultacje ambulatoryjne, świadczenia diagnostyczne itp.).

W opracowaniu wykorzystano zarówno standardowy model Markowa (kohortowy; wariant analizy podstawowej), jak i model populacyjny, będący rozwinięciem modelu Markowa poprzez uwzględnienie pacjentów wchodzących do modelu w każdym cyklu należącym do horyzontu czasowego analizy.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie programów zdrowotnych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą one postępowania w ramach chorób, których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

W ramach oceny długoterminowych kosztów i efektów zdrowotnych stosowania produktu leczniczego Trobalt® w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem modelu Markowa, horyzont czasowy analizy podzielono na jednotygodniowe cykle.

Długość cyklu została arbitralnie ustalona z uwzględnieniem: długości okresu hospitalizacji pacjentów z rozpatrywanymi zdarzeniami klinicznymi, długości okresu stosowania stałej dawki na etapie miareczkowania (wzrost dawki z reguły postępuje w tygodniowych odstępach) oraz wysokości ryzyka wystąpienia tych zdarzeń w cyklu. W ciągu jednego tygodnia uwzględnione w niniejszym opracowaniu zdarzenia zostaną zakończone, a prawdopodobieństwo ich wystąpienia w cyklu nie będzie niebywale niskie (będzie wyższe od 0,001%).

Wykorzystany model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, natomiast w ramach analizy wrażliwości zvalidowano wnioskowanie z

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

modelowania deterministycznego z wykorzystaniem modelowania probabilistycznego (przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości w celu określenia zakresu zmienności wyników modelowania),

- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych stanów klinicznych),
- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- nieliniowość, która potencjalnie wpływa na rozbieżności wyników modelowania deterministycznego i probabilistycznego oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (wariant podstawowy; model zamknięty) lub z populacji stale powiększającej się, ale bez możliwości ich wyjścia z modelu (model otwarty dla pacjentów rozpoczynających leczenie z możliwością wykluczenia pacjenta z obserwacji wyłącznie w przypadku zgonu).

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych pacjentów z dwóch populacji różniących się schematem leczenia wspomagającego w momencie włączenia pacjenta do obserwacji (punkt początkowy w przypadku modelowania kohortowego lub dowolny moment włączenia pacjenta do modelu populacyjnego).

W celu określenia istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. liczby lat życia w pełnym zdrowiu i kosztów w horyzoncie analizy, każdego z pacjentów, należącego do rozpatrywanych grup, osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (od momentu włączenia pacjenta do modelu do momentu zakończenia trzyletniego okresu obserwacji, rozpoczynającego się inicjalizacją finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych; por. rozdział 3.3.).

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie. Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie. Wyjściową charakterystykę analizowanych pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji.

Parametr charakterystyki		Średnia	95% LCI / min.	95% UCI / maks.	Referencje
Wariant 1. *	Wiek pacjenta z padaczką lekooporną	■	■	■	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	Odsetek kobiet w populacji pacjentów z padaczką lekooporną	■	■	■	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
	Liczba lat od zdiagnozowania padaczki	■	■	■	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
Wariant 2.	Wiek pacjenta z padaczką lekooporną	■	■	■	Agregacja charakterystyki pacjentów polskich włączonych do badań klinicznych [58], [59]
	Odsetek kobiet w populacji pacjentów z padaczką lekooporną	■	■	■	
	Liczba lat od zdiagnozowania padaczki	■	■	■	
Odsetek napadów drgawkowych		■	■	■	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
Wariant 1.	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i nieodpowiadających na leczenie (niekontrolowana padaczka)	■	■	■	Metaanaliza połączona z modelowaniem wyników referencyjnych badań klinicznych [58], [59], [60], [61]
	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (redukcja od 50-99%)	■	■	■	
Wariant 2. *	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i nieodpowiadających na leczenie (niekontrolowana padaczka)	■	■	■	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów
	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (redukcja od 50-99%)	■	■	■	
a	Częstotliwość napadów w miesiącu	■	■	■	Metaanaliza połączona z

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr charakterystyki		Średnia	95% LCI / min.	95% UCI / maks.	Referencje
	wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i nieodpowiadających na leczenie (niekontrolowana padaczka)				modelowaniem wyników referencyjnych badań klinicznych [58], [59] wśród pacjentów polskich
	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (redukcja od 50-99%)	■	■	■	

* wariant uwzględniony w ramach analizy podstawowej.

Jednym z podstawowych ograniczeń każdego modelu ekonomicznego, oceniającego interwencje stosowane w leczeniu padaczki, jest konieczność przystosowania wyników badań klinicznych do praktyki klinicznej [70], [121], [122].

Dotyczy to w szczególności rozbieżności w dostosowaniu dawek analizowanych leków pomiędzy warunkami badań klinicznych, a istniejącą praktyką.

W ramach większości randomizowanych badań klinicznych ustala się stałą wartość dawki podtrzymującej danej substancji czynnej i podczas miareczkowania dąży się do jej osiągnięcia (przeprowadza się tzw. etap wymuszonego miareczkowania).

W praktyce miareczkowanie przebiega wraz z oceną skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa każdej testowanej dawki. Co więcej, już w fazie podtrzymującej występują zmiany dawkowania, co w warunkach badań klinicznych często nie jest uwzględnione lub dotyczy niewielkiej zmiany wysokości dawki.

Jednym ze sposobów zniwelowania ograniczeń badań klinicznych, dotyczących braku możliwości elastycznego dostosowania dawki do potrzeb chorego, jest wykorzystanie wyników syntezy ilościowej efektywności klinicznej danej substancji czynnej niezależnie od dawki i skorelowanie otrzymanego efektu z najpowszechniej stosowaną dawką w praktyce (np. DDD; np. [119]).

W przypadku ocenianej interwencji wykazano silną heterogenność efektu zastosowania poszczególnych dawek retygabiny. Istotny wpływ wysokości dawki retygabiny na jej efekty zdrowotne potwierdziły przeprowadzone meta-regresje (por. rozdział 3.6.1.).

Mając powyższe na uwadze, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowania uwzględniające efekty kliniczne każdej dawki retygabiny z zakresu od 600 do 1 200 mg/d – na każdym etapie miareczkowania oceniano, czy zastosowana dawka retygabiny wiąże się z dodatkowym efektem klinicznym. Ponieważ nie istnieją dowody naukowe świadczące o skuteczności klinicznej dawek retygabiny niższych niż 600 mg/d, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono dodatkowe efekty zastosowania retygabiny w dawkach z zakresu od 600 do 1 200 mg/d.

Zgodnie z opisanym w rozdziale 2.2.2. schemacie dawkowania retygabiny, pacjent z grupy badanej rozpoczyna leczenie retygabiną w dawce 300 mg/d, następnie, w przypadku braku odpowiedzi, dawka jest zwiększana o 150 mg tygodniowo, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki, która zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trobalt® [66] została ustalona na poziomie 1 200 mg/d.

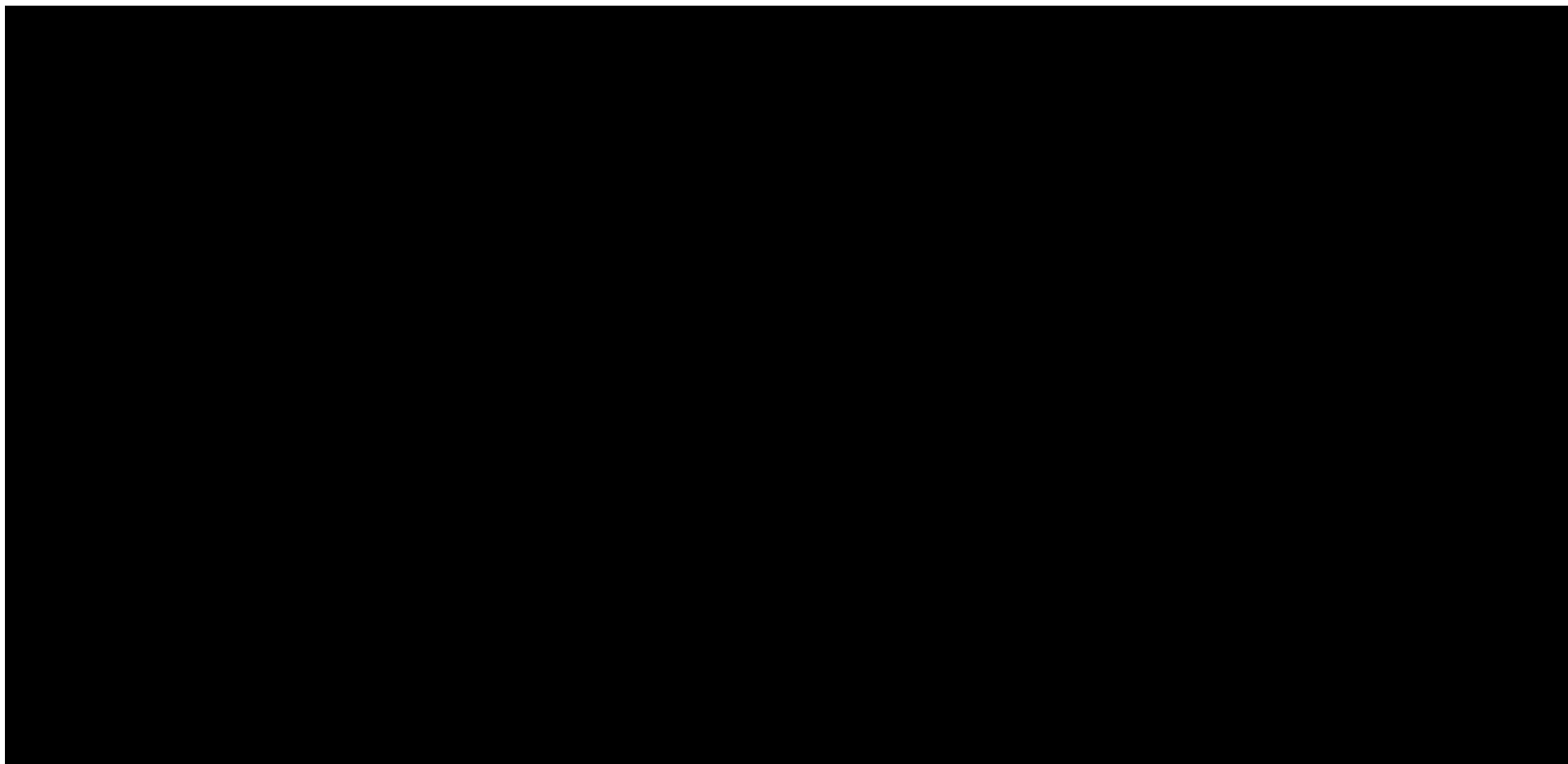
Po osiągnięciu maksymalnej dawki pacjent nieodpowiadający na zastosowane leczenie przerywa stosowanie retygabiny.

Założono, że stosowanie retygabiny przebiega do momentu wystąpienia następujących zdarzeń:

- stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (na dawkę 1200 mg/d),
- wystąpienia działań niepożądanych związanych z koniecznością przerwania farmakoterapii,
- wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie lub rezygnacji z leczenia z innych powodów lub
- zgonu.

W opracowaniu wykorzystano model decyzyjny, którego uproszczony schemat został przedstawiony na rysunku poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu.

Opis uwzględnionych w opracowaniu prawdopodobieństw przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Opis prawdopodobieństw przejść międzystanowych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

	Opis wraz ze źródłami informacji
P ₁	Zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu pacjenta z padaczką, określone z uwzględnieniem tablicy trwania życia Polaka w 2010 roku [54] oraz standaryzowanego ilorazu śmiertelności (SMR; ang. <i>Standardized mortality ratio</i>) wśród pacjentów z padaczką lekooporną, określonego na podstawie wyników metaanalizy badań [67], [68] [*] ; por. rozdział 14.5.
P ₂	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, określone na podstawie przeprowadzonych meta-regresji; por. rozdział 3.6.1.
P ₃	Prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, określone na podstawie przeprowadzonej meta-regresji; por. rozdział 3.6.1.
P ₄	Prawdopodobieństwo wtórnego braku odpowiedzi na leczenie lub rezygnacji z leczenia z innych powodów (z wykluczeniem wystąpienia działań niepożądanych, których dotyczy prawdopodobieństwo P ₃), określone na podstawie wyników badań otwartych, będących przedłużeniem badań randomizowanych [58], [59], [60] (agregacja wyników badań 212, 303 i 304 w okresie od 12. do 28. miesiąca obserwacji [61], [119]).
P ₅	Prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, określone na podstawie wyników badań otwartych, będących przedłużeniem badań randomizowanych [58], [59], [60] (agregacja wyników badań 212, 303 i 304 w okresie od 12. do 28. miesiąca obserwacji [61], [119]).

Symulację przeżycia pacjentów rozpoczęto [REDACTED] roku, po podjęciu decyzji o refundacji stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu (por. rozdział 3.3.).

W przypadku modelowania populacyjnego (wariant analizy wrażliwości), pacjent ma możliwość rozpoczęcia leczenia w każdym cyklu należącym do horyzontu czasowego analizy; wykluczenie pacjenta z obserwacji następowało jedynie w przypadku jego śmierci.

Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez stan „Rozpoczęcie leczenia”. W kolejnych cyklach pacjent stopniowo zwiększa dawkę analizowanej substancji aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej dla danego pacjenta (dawki, wobec której występuje odpowiedź na leczenie) lub maksymalnej zalecanej dawki (wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie), po osiągnięciu których kończony jest etap miareczkowania i pacjent zmienia stan, w którym się znajduje.

^{*} surowe dane: 3,1 (95% CI: 2,5-3,8) [67], 2,55 (95% CI: 2,24-2,91) [68] → meta-analiza (*fixed effect model*): 2,69; 95% CI: 2,41-3,01; P (Q-test)=0,3534.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Na każdym etapie miareczkowania dawki retygabiny pacjent może doznać działań niepożądanych przerywających leczenie lub zgonu.

Po zakończeniu etapu miareczkowania, pacjenci odpowiadający na leczenie z wykorzystaniem danej substancji czynnej przechodzą do stanu „Odpowiedź na leczenie”, składającego się z dwóch podstanów:

- zadowalająca odpowiedź (od 50 do 99% redukcji częstotliwości napadów) oraz
- pełna odpowiedź (100% redukcja; brak napadów padaczkowych).

Każdy z ww. podstanów podzielono w oparciu o wysokość stosowanej dawki podtrzymującej (w ramach analizy podstawowej do dawek etapu podtrzymującego zaliczono: 300, 450, 600, 750, 900, 1050 i 1200 mg/d).

Pacjenci nieodpowiadający na leczenie przechodzą do stanu „Brak odpowiedzi na leczenie”; pacjenci rezygnujący z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych kwalifikowani są do stanu „Rezygnacja z powodu działań niepożądanych”.

Następnie, niezależnie od charakteru zastosowanej interwencji (retygabina lub placebo), pacjent nieodpowiadający na leczenie i pacjent rezygnujący z leczenia z powodu działań niepożądanych pozostają bez leczenia (częstotliwość napadów padaczkowych równa jest częstotliwości sprzed zastosowania leczenia z wykorzystaniem retygabiny lub placebo).

W opracowaniu nie uwzględniono kolejnych rzutów leczenia z następujących powodów:

- uwzględnienie schematu leczenia zarówno przed, jak i po stosowaniu porównywanych interwencji wiązałoby się z poszerzeniem grona parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu (w szczególności dotyczących charakteru zastosowanego leczenia, jego skuteczności oraz kosztu), a także
- rozbieżności wśród odpowiedzi respondentów badania kwestionariuszowego, dotyczących charakteru zastosowanego leczenia po niepowodzeniu z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy Epi-lo (por. rozdział 14.1.), które również wpływałyby na obniżenie wiarygodności niniejszej analizy.

Brak uwzględnienia kolejnych rzutów leczenia nie powinien istotnie wpłynąć na wyniki zdrowotne i koszty ponoszone na opiekę pacjentów z porównywanych grup.

Wartości wszystkich parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 4. Parametry modelowania. * 95% LCI/ 95% LCrI / 2,5% percentyl /minimum; ** 95% UCI / 95% UCrI / 97,5% percentyl /maksimum.

Parametr	Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami	
Liczba dni w roku	365,25	-	-	jednoimienny	Liczba dni w roku z uwzględnieniem lat przestępnych	
Długość cyklu - liczba tygodni	1	-	-	jednoimienny	-	
Liczba dni w cyklu	7,00	-	-	jednoimienny	-	
Maksymalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu w Polsce (WTP; <i>willingness-to-pay</i>)	99 543 PLN/QALY	-	-	jednoimienny	[3], [32]	
Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	5,0%	-	-	jednoimienny	Zgodnie z [1]	
Roczna stopa dyskontowa dla efektów	3,5%	-	-	jednoimienny		
<u>Koszt mg retygabiny (Trobalt®) – dotyczy porównania z placebo oraz wariantu porównania z retygabiną nie uwzględniającego utworzenia wspólnej grupy limitowej retygabiny i lakozamidu</u>						
2012	Perspektywa płatnika publicznego	██████	██████	██████	██████	Na podstawie informacji uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego
	Perspektywa pacjenta	██████	██████	██████	██████	

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
2013	Perspektywa płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Perspektywa pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
2014 i później	Perspektywa płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Perspektywa pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Udział w sprzedaży DDD retygabiny poszczególnych opakowań Trobalt®	Trobalt Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Na podstawie informacji od odsetku sprzedaży poszczególnych opakowań Trobalt w Niemczech i Wielkiej Brytanii w okresie od maja do października 2011 roku.
	Trobalt 50 mg x 84 tab.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Trobalt 50 mg x 21 tab.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Trobalt 100 mg x 84 tab.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Trobalt 200 mg x 84 tab.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Trobalt 300 mg x 84 tab.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Trobalt 400 mg x 84 tab.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Śmiertelność i charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji						

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
SMR dla pacjentów z padaczką lekooporną		2,69	2,41	3,01	log-normalny	Meta-analiza wyników badań [67], [68]
Roczne ryzyko wtórnego zaprzestania stosowania leczenia dodanego		28,86%	28,11%	29,60%	normalny	Agregacja wyników badań 212, 303 i 304 w okresie od 12. do 28. miesiąca obserwacji
Powód wtórnego zaprzestania stosowania retygabiny	Działania niepożądane	31,14%	26,16%	36,11%	beta	Agregacja wyników badań 303 i 304
	Inne, w tym wtórny brak odpowiedzi	68,86%	63,89%	73,84%	beta	Agregacja wyników badań 303 i 305
Wiek pacjenta z padaczką lekooporną		█	█	█	█	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów
Odsetek kobiet w populacji pacjentów z padaczką lekooporną		█	█	█	█	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
Odsetek napadów drgawkowych		█	█	█	█	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
Liczba lat od zdiagnozowania padaczki		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
Wariant 1.	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i nieodpowiadających na leczenie (niekontrolowana padaczka)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	meta-analiza połączona z modelowaniem wyników referencyjnych badań klinicznych [58]-[61]
	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (redukcja od 50-99%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Wariant 2.	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i nieodpowiadających na leczenie (niekontrolowana padaczka)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów
	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (redukcja od 50-99%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
Wariant 3.	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i nieodpowiadających na leczenie (niekontrolowana padaczka)					meta-analiza połączona z modelowaniem wyników referencyjnych badań klinicznych [58]-[59] wśród pacjentów polskich
	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (redukcja od 50-99%)					
<u>Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji</u>						
Wariant 1.	Jakość życia pacjenta nieodpowiadającego na leczenie	0,84	-	-	gamma	Wyniki przedstawione przez Wilby J. et al. [70]
	Jakość życia wśród pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję w częstotliwości napadów	0,90	-	-	gamma	
	Jakość życia pacjentów bez napadów	0,94	-	-	gamma	

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
Wariant 2.	Jakość życia pacjenta nieodpowiadającego na leczenie	0,55	-	-	beta	Wyniki przedstawione w Bolin K. et al. 2010 [71]
	Jakość życia wśród pacjentów osiagających co najmniej 50% redukcję w częstotliwości napadów	0,83	-	-	beta	
	Jakość życia pacjentów bez napadów	0,96	-	-	beta	
<u>Skuteczność kliniczna porównywanych technologii lekowych w odniesieniu do placebo</u>						
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi (redukcja co najmniej 50%) w grupie placebo w fazie podtrzymującej (populacja ITT-EMEA)		21,80%	17,81%	26,07%	arcsin^2-normalny	Metaanaliza wyników badań [58], [59], [60]
Prawdopodobieństwo uzyskania pełnej odpowiedzi (redukcja 100%) w grupie placebo w fazie podtrzymującej (populacja ITT-EMEA)		2,10%	0,90%	3,77%	arcsin^2-normalny	Metaanaliza wyników badań [58], [59], [60]
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie placebo (populacja ITT-FDA)		9,34%	6,77%	12,27%	arcsin^2-normalny	Metaanaliza wyników badań [58], [59], [60]
<u>Wpływ zmiany dziennej dawki retygabiny z zakresu od 600 do 1 200 mg/d o jeden mg na efekty zdrowotne - wyniki meta-regresji (regresji logistycznej, $\ln(OR) = \beta * DAWKA[mg]$)</u>						

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
Ocena prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi (redukcja co najmniej 50%) w populacji ITT-EMEA; parametr β		0,0011	0,0007	0,0015	dyskretny	Meta-regresja wyników badań [58], [59], [60]
Ocena prawdopodobieństwa uzyskania pełnej odpowiedzi (redukcja 100%) w populacji ITT-EMEA; parametr β		0,0013	0,0003	0,0023	dyskretny	Meta-regresja wyników badań [58], [59], [60]
Ocena prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w populacji ITT-FDA; parametr β		0,0012	0,0007	0,0016	dyskretny	Meta-regresja wyników badań [58], [59], [60]
<u>Dawkowanie ocenianej interwencji</u>						
Retygabina	Wyjściowa dawka	300,00	50,00	150,00	jednoimienny	[66]
	Tygodniowa zmiana dawki w fazie miareczkowania	150,00	50,00	150,00	jednoimienny	[66]
	Maksymalna dawka	1 200,00	-	-	jednoimienny	[66]
<u>Parametry związane z kosztami pośrednimi leczenia padaczki lekoopornej</u>						
Udział pracujących pacjentów		██████	██████	██████	██████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304
Udział pacjentów na emeryturze		██████	██████	██████	██████	

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
Udział pacjentów na rencie socjalnej		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	pacjentów
Udział pacjentów na rencie zdrowotnej		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Prawdopodobieństwo zdarzenia, że przejście na rentę spowodowane było padaczką lekooporną		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Wielokierunkowa regresja liniowa dla oceny liczby dni na zwolnieniu lekarskim w roku pacjenta z padaczką lekooporną	Liczba lat od diagnozy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Dekompozycja Cholesky'ego dla wielokierunkowego rozkładu normalnego	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
	Liczba napadów padaczkowych w miesiącu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Odsetek mężczyzn	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Odsetek pracujących osób	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Odsetek napadów drgawkowych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Wielokierunkowa regresja liniowa dla oceny liczby dni na zwolnieniu lekarskim w roku opiekuna nad pacjentem	Liczba lat od diagnozy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
	Liczba napadów padaczkowych w miesiącu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Koszt utraconego dnia pracy (iloraz trzykrotnej wartości przeciętnego wynagrodzenia za pracę w Polsce w IV kwartale 2011 r. i liczby dni roboczych w IV kwartale 2011 roku - 62)		173,55 PLN	-	-	jednoimienny	[78]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
Wysokość świadczeń ZUS (przyjęto na poziomie najniższych gwarantowanych)	emerytura	728,18 PLN	-	-	jednoimienny	Informacje uzyskane z portalu internetowego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych
	renta socjalna	611,67 PLN	-	-	jednoimienny	
	renta zdrowotna z tytułu częściowej niezdolności do pracy	560,13 PLN	-	-	jednoimienny	
<u>Parametry związane z kosztami bezpośrednimi</u>						
Odległość w km pokonywana przez pacjenta do:	poradni	██████	██████	██████	██████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
	szpitala	██████	██████	██████	██████	
Środek transportu pacjenta do lekarza	samochód prywatny	██████	██████	██████	██████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
	taksówka	██████	██████	██████		
	transport publiczny	██████	██████	██████		
	karetka	██████	██████	██████		
	inny, niegenerujący kosztu dla pacjenta	██████	██████	██████		

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
Koszt transportu do lekarza z perspektywy pacjenta	- samochód prywatny (koszt za km)	0,8358 PLN	-	-	jednoimienny	Przyjęto wysokość ryczałtów i diet dziennych obowiązujących wśród pracowników instytucji publicznych. Na podstawie [79], [80].
	- taksówka; opłata początkowa	6,00 PLN	4,00 PLN	8,00 PLN	trójkątny	
	- taksówka; koszt za km	2,30 PLN	1,60 PLN	3,00 PLN	trójkątny	
	- transport publiczny	4,60 PLN	-	-	jednoimienny	
Określenie kosztu wyjazdu karetki z personelem podstawowym (5.14.00.0000001)	Ryczałt dobowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[31]
	Liczba wyjazdów karetki w ciągu doby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wielokierunkowa regresja liniowa dla oceny liczby wizyt karetek pogotowia u pacjenta	Wyraz wolny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
	Liczba lat od diagnozy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Liczba napadów padaczkowych w miesiącu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	Odsetek napadów drgawkowych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Wielokierunkowa regresja liniowa dla oceny liczby	Wyraz wolny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród
	Odsetek pracujących osób	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
wizyt w poradni	Liczba napadów padaczkowych w miesiącu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	304 pacjentów
	Wiek z zakresu od 18 do 25 roku życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Odsetek specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Wielokierunkowa regresja liniowa dla oceny liczby pobyków w szpitalu z powodu padaczki w ciągu roku	Liczba napadów padaczkowych w miesiącu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
	Odsetek napadów drgawkowych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Określenie kosztu wizyty pacjenta w izbie przyjęć (CIP)	Ryczałt dobowy	4 541,70 PLN	3 633,36 PLN	5 450,04 PLN	trójkątny	[31]
	Liczba przyjętych pacjentów w ciągu doby	28,26	22,60	33,91	trójkątny	Informacje uzyskane od eksperta ds. rozliczeń z NFZ
Koszt punktu za świadczenia	w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN	-	-	jednoimienny	[31]
	w lecznictwie ambulatoryjnym (świadczenia w zakresie neurologii; 02.1220.001.02)	8,79 PLN	7,65 PLN	10,00 PLN	dyskretny	

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
	pozytonowa tomografia emisyjna (PET; 11.7220.001.12)	4 486,68 PLN	4 100,00 PLN	4 500,00 PLN	dyskretny	
	badania tomografii komputerowej (TK; 02.7220.072.02)	8,66 PLN	7,65 PLN	9,90 PLN	dyskretny	
	badania rezonansu magnetycznego (RM; 02.7250.072.02)	8,56 PLN	6,96 PLN	9,90 PLN	dyskretny	
	badania medycyny nuklearnej (02.0000.073.02)	9,44 PLN	8,10 PLN	12,00 PLN	dyskretny	
Wycena punktowa świadczeń medycznych	5.30.00.0000011	3,50	-	-	jednoimienny	[36]
	5.30.00.0000012	7,00	-	-	jednoimienny	
	5.30.00.0000013	13,00	-	-	jednoimienny	
	5.30.00.0000014	17,00	-	-	jednoimienny	
	5.51.01.0001066	16,00	-	-	jednoimienny	[39]
	5.51.01.0001067	77,00	-	-	jednoimienny	
	5.51.01.0001033	33,00	-	-	jednoimienny	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr	Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
5.51.01.0001035	62,00	-	-	jednoimienny	[36]
5.51.01.0001087	31,00	-	-	jednoimienny	
5.52.01.0001093	145,00	-	-	jednoimienny	
5.03.00.0000025	18,00	-	-	jednoimienny	
5.03.00.0000027	30,00	-	-	jednoimienny	
5.03.00.0000031 / 5.03.00.0000098	35,00	-	-	jednoimienny	
5.03.00.0000075	45,00	-	-	jednoimienny	
5.03.00.0000078	60,00	-	-	jednoimienny	
5.03.00.0000106 (5.03.00.0000080)	75,00	-	-	jednoimienny	
5.10.00.0000042	1,00	-	-	jednoimienny	
5.03.00.0000018 /5.03.00.0000093	37,00	-	-	jednoimienny	[36]

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
	5.03.00.0000081	75,00	-	-	jednoimienny	
Odsetek grup specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych	5.51.01.0001066	█			█	Informacje uzyskane od eksperta ds. rozliczeń z NFZ
	5.51.01.0001067	█				
	5.51.01.0001033	█				
	5.51.01.0001035	█				
Odsetek hospitalizacji rozliczanych w ramach wskazanych świadczeń u pacjenta bez napadów padaczkowych	5.51.01.0001066	█			Dirichlet'a	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.51.01.0001067	█				
	5.51.01.0001033	█				
	5.51.01.0001035	█				
	5.51.01.0001087	█				
	5.52.01.0001093	█				
Odsetek hospitalizacji rozliczanych w ramach wskazanych świadczeń u pacjenta <1 napadem	5.51.01.0001066	█			Dirichlet'a	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.51.01.0001067	█				
	5.51.01.0001033	█				

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
na miesiąc	5.51.01.0001035					
	5.51.01.0001087					
	5.52.01.0001093					
Odsetek hospitalizacji rozliczanych w ramach wskazanych świadczeń u pacjenta z od 1 do 4 napadami na miesiąc	5.51.01.0001066				Dirichlet'a	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.51.01.0001067					
	5.51.01.0001033					
	5.51.01.0001035					
	5.51.01.0001087					
	5.52.01.0001093					
Odsetek hospitalizacji rozliczanych w ramach wskazanych świadczeń u pacjenta z od 4 do 8	5.51.01.0001066				Dirichlet'a	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.51.01.0001067					
	5.51.01.0001033					

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
napadami na miesiąc	5.51.01.0001035					
	5.51.01.0001087					
	5.52.01.0001093					
Odsetek hospitalizacji rozliczanych w ramach wskazanych świadczeń u pacjenta z od 8 do 12 napadami na miesiąc	5.51.01.0001066				Dirichlet'a	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.51.01.0001067					
	5.51.01.0001033					
	5.51.01.0001035					
	5.51.01.0001087					
	5.52.01.0001093					
Odsetek hospitalizacji rozliczanych w ramach wskazanych świadczeń u pacjenta z więcej niż 12 napadami w miesiącu	5.51.01.0001066				Dirichlet'a	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.51.01.0001067					
	5.51.01.0001033					
	5.51.01.0001035					
	5.51.01.0001087					

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
	5.52.01.0001093	█				
Miesięczna częstotliwość rozliczania świadczeń diagnostycznych u pacjenta bez napadów padaczkowych	5.03.00.0000025	█	█	█	█	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.03.00.0000027	█	█	█	█	
	5.03.00.0000031	█	█	█	█	
	5.03.00.0000075	█	█	█	█	
	5.03.00.0000078	█	█	█	█	
	5.03.00.0000080	█	█	█	█	
	5.10.00.0000042	█	█	█	█	
	5.03.00.0000018	█	█	█	█	
	5.03.00.0000081	█	█	█	█	
Miesięczna częstotliwość rozliczania świadczeń	5.03.00.0000025	█	█	█	█	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród
	5.03.00.0000027	█	█	█	█	

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
diagnostycznych u pacjenta z < 1 napadem w miesiącu	5.03.00.0000031	█	█	█	█	ekspertów klinicznych
	5.03.00.0000075	█	█	█	█	
	5.03.00.0000078	█	█	█	█	
	5.03.00.0000080	█	█	█	█	
	5.10.00.0000042	█	█	█	█	
	5.03.00.0000018	█	█	█	█	
	5.03.00.0000081	█	█	█	█	
Miesięczna częstotliwość rozliczenia świadczeń diagnostycznych u pacjenta z od 1 do 4 napadami w miesiącu	5.03.00.0000025	█	█	█	█	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.03.00.0000027	█	█	█	█	
	5.03.00.0000031	█	█	█	█	
	5.03.00.0000075	█	█	█	█	
	5.03.00.0000078	█	█	█	█	
	5.03.00.0000080	█	█	█	█	
	5.10.00.0000042	█	█	█	█	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
	5.03.00.0000018	████	████	████	████	
	5.03.00.0000081	████	████	████	████	
Miesięczna częstotliwość rozliczania świadczeń diagnostycznych u pacjenta z od 4 do 8 napadami w miesiącu	5.03.00.0000025	████	████	████	████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.03.00.0000027	████	████	████	████	
	5.03.00.0000031	████	████	████	████	
	5.03.00.0000075	████	████	████	████	
	5.03.00.0000078	████	████	████	████	
	5.03.00.0000080	████	████	████	████	
	5.10.00.0000042	████	████	████	████	
	5.03.00.0000018	████	████	████	████	
	5.03.00.0000081	████	████	████	████	
Miesięczna częstotliwość	5.03.00.0000025	████	████	████	████	Wyniki badania

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
rozliczenia świadczeń diagnostycznych u pacjenta z od 8 do 12 napadami w miesiącu	5.03.00.0000027	████	████	████	████	kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.03.00.0000031	████	████	████	████	
	5.03.00.0000075	████	████	████	████	
	5.03.00.0000078	████	████	████	████	
	5.03.00.0000080	████	████	████	████	
	5.10.00.0000042	████	████	████	████	
	5.03.00.0000018	████	████	████	████	
	5.03.00.0000081	████	████	████	████	
Miesięczna częstotliwość rozliczenia świadczeń diagnostycznych u pacjenta z > 12 napadami w miesiącu	5.03.00.0000025	████	████	████	████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych
	5.03.00.0000027	████	████	████	████	
	5.03.00.0000031	████	████	████	████	
	5.03.00.0000075	████	████	████	████	
	5.03.00.0000078	████	████	████	████	
	5.03.00.0000080	████	████	████	████	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
	5.10.00.0000042	█	█	█	█	
	5.03.00.0000018	█	█	█	█	
	5.03.00.0000081	█	█	█	█	
Parametry dotyczące analizy minimalizacji kosztów						
Stosunek dawek retygabiny do lakozamidu zapewniający taką samą efektywność kliniczną porównywanych opcji leczenia dodanego	≥ 50% redukcja częstotliwości napadów – (ITT-EMEA)	█	█	█	-	Na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego z wykorzystaniem modelu meta-regresji
	≥ 50% redukcja częstotliwości napadów – (ITT-FDA)	█	█	█		
	rezygnacja z powodu działań niepożądanych (ITT-FDA)	█	█	█		
Dawkowanie lakozamidu	Wyjściowa dawka i tygodniowa zmiana dawki w fazie miareczkowania	100,00	-	-	jednoimienny	[51], [110]
	DDD	300,00	-	-	jednoimienny	
	Maksymalna dawka	400,00	-	-	jednoimienny	

Parametr		Średnia / mediana / moda	Dolna granica niepewności*	Górna granica niepewności**	Typ rozkładu w PSA	Opis z referencjami
Aktualne ceny detaliczne Vimpat® na rynku prywatnym	film c.tabs 200 mg 56	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	film c.tabs 150 mg 56	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	film c.tabs 100 mg 56	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	film c.tabs 50 mg 14	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
Średnie ceny zbytu netto leków Vimpat® [REDACTED]	film c.tabs 200 mg 56	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	film c.tabs 150 mg 56	[REDACTED]			[REDACTED]	Uwzględniono wyłącznie leki Vimpat pod postacią tabletek.
	film c.tabs 100 mg 56	[REDACTED]			[REDACTED]	Roztwór do wstrzykiwań i syrop został pominięty ze względu na brak odpowiednika wśród leków
	film c.tabs 50 mg 14	[REDACTED]			[REDACTED]	Trobalt
Liczba sprzedanych opakowań leków Vimpat®:	film c.tabs 200 mg 56	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	film c.tabs 150 mg 56	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	film c.tabs 100 mg 56	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	film c.tabs 50 mg 14	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane, o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez ██████████ badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych i eksperta ds. rozliczeń z NFZ oraz przeprowadzonego przez ██████████ ██████████ badania kwestionariuszowego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną (por. rozdział 14.1.).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w ramach leczenia w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich i/albo światowych.

W ramach probabilistycznej analizy uwzględniono następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- beta - w przypadku wartości prawdopodobieństw wystąpienia danego zdarzenia lub wartości jakości życia pacjenta z analizowanej populacji określonych na podstawie jednostkowych badań,
 - gamma - w przypadku wartości jakości życia pacjenta z analizowanej populacji określonej na podstawie [70],
 - log-normalny - w przypadku standaryzowanego ilorazu śmiertelności i innych parametrów względnych [18],
 - \arcsin^2 -normalny - w przypadku wartości prawdopodobieństw wystąpienia danego zdarzenia oszacowanych w ramach metaanalizy proporcji,
 - Dirichlet'a - w przypadku parametrów, których wartość dopełnia się do 100% [20], [21],
 - Dyskretny - w przypadku określenia kosztu farmakoterapii dodanej, opartej na stopniu wykorzystania poszczególnych wariantów opakowań leków z analizowanego rynku sprzedaży,
 - normalny wieloczynnikowy z dekompozycją Cholesky'ego - w przypadku parametrów regresji wieloczynnikowej dopasowanej do wyników badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego wśród dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną,
 - normalny - w przypadku wartości prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia lub proporcji określonych w ramach badania kwestionariuszowego, dla których wykazano symetryczność rozkładu,
 - trójkątny, opisany wartością najbardziej prawdopodobną (najczęściej występującą; dominanta/moda), dolną i górną granicą zakresu [19].
-

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi i statystykami niezwiązanymi z [REDACTED]

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model Markowa został opracowany w skoroszybie MS Excel® 2007.

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez [REDACTED] [52].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności eksperymentalnej stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu przedstawiono w przeprowadzonym przez [REDACTED] przeglądzie systematycznym [52].

3.6.1. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną w odniesieniu do placebo

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej, przy ocenie efektywności stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do placebo, wykorzystano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej, definiowana jako redukcja o co najmniej 50% częstotliwości napadów padaczkowych,
- pełna odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej, definiowana jako 100% redukcja częstotliwości napadów wśród analizowanych pacjentów oraz
- rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Wyboru ocenianych punktów końcowych dokonano z uwzględnieniem wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród dziewięciu ekspertów (por. rozdział 2.5.).

W ramach opracowania modelowano etap miareczkowania, podczas którego pacjent mógł zrezygnować z dalszego leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, odpowiedź modelowano tylko u tych pacjentów, u których wcześniej nie wystąpiły działania niepożądane przerywające leczenie.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania porównywanych interwencji (brak kontynuacji stosowania leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych) oceniono na podstawie wyników badań klinicznych

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

dla populacji ITT-FDA[†] (populacji do oceny bezpieczeństwa; pacjentów przyjmujących co najmniej jednostkę porównywanego leku).

Przedstawiony opis pacjentów odpowiadających na stosowanie danej substancji czynnej (z wcześniejszym wykluczeniem z danej farmakoterapii wszystkich lub części pacjentów rezygnujących z powodu działań niepożądanych) zgodny jest z definicją populacji ITT-EMEA[‡] badań klinicznych oceniających efektywność stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu [58], [59], [60], [61].

Tym samym, przy ocenie skuteczności klinicznej zastosowania retygabiny wykorzystano informacje kliniczne dotyczące fazy podtrzymującej (zwanej populacją ITT-EMEA [58], [59], [60], [61]).

Stanowią one wiarygodniejsze źródło informacji przy wykorzystywanym modelu decyzyjnym, który w dużym stopniu niweluje ograniczenia badań klinicznych dotyczących m.in. braku w pełni elastycznego doboru dawek leków dla analizowanych pacjentów (por rozdział 3.5.).

W ramach referencyjnych badań klinicznych [58], [59], [60], [61] oceniano skuteczność zastosowania retygabiny w trzech dawkach: 600, 900 lub 1200 mg/d.

Szczegóły dotyczące wyników poszczególnych badań oraz ich metaanalizy przedstawiono w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez ██████████ [52].

Wśród pacjentów włączonych do badań, 148 osób pochodziło z Polski [58], [59]. Ocenę skuteczności stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przedstawiono poniżej.

[†] ITT-FDA – to populacja *intent-to-treat* zgodna z kryteriami przedstawionymi przez *US Food and Drug Administration* (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jednostkę leku badanego lub kontrolnego) [58], [59], [60], [61].

[‡] ITT-EMEA – to populacja *intent-to-treat* zgodna z kryteriami przedstawionymi przez *European Medicines Agency* (pacjenci obserwowani podczas fazy podtrzymującej leczenia) [58], [59], [60], [61].

Tabela 5. Odpowiedź na leczenie wśród polskich pacjentów włączonych do badań [58], [59].

Badanie	Liczba pacjentów odpowiadających na leczenie / całkowita liczba pacjentów w grupie			
	Placebo	Retygabina 600 mg/d	Retygabina 900 mg/d	Retygabina 1200 mg/d
[58]	■	■	■	■
[59]	■	■	■	■
Względna korzyść (RB) wystąpienia odpowiedzi (populacja ITT-EMEA) wśród polskich pacjentów		■	■	■
Względna korzyść (RB) wystąpienia odpowiedzi (populacja ITT-EMEA) wśród wszystkich pacjentów **		■	■	■

* metaanaliza wyników badań [58], [59]; ** metaanaliza [58], [59], [60] (por. [52]).

Porównanie skuteczności klinicznej stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu wśród pacjentów polskich włączonych do badań [58], [59] oraz skuteczności klinicznej retygabiny, określonej na podstawie informacji uzyskanych od wszystkich pacjentów włączonych do badań [58], [59], [60], świadczy, że odpowiedź na retygabinę wśród polskich pacjentów jest co najmniej taka sama, jak wśród wszystkich pacjentów obserwowanych w ramach badań [58], [59], [60].

Niska liczebność grupy polskich pacjentów włączonych do badań [58], [59] oraz brak Polaków wśród pacjentów włączonych do badania [60] nie pozwala wiarygodnie ocenić, czy obserwowane trendy świadczące o wyższej odpowiedzi na leczenie retygabiną wśród pacjentów polskich będą odzwierciedlone w praktyce klinicznej.

Realizując konserwatywne podejście do analizowanego problemu decyzyjnego w ramach niniejszej analizy, brano pod uwagę wyniki badań klinicznych uwzględniające wszystkich pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z Polski wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.

W celu sprawdzenia, czy pomiędzy schematami dawkowania retygabiny występują istotne różnice w efektywności jej zastosowania:

- oceniono stopień heterogenności efektu zastosowania retygabiny w dowolnej dawce (przeprowadzono meta-analizę wyników badań klinicznych [58], [59], [60] dla porównania retygabiny w dawce 600-1200 mg vs. placebo z oceną stopnia heterogenności: testem Q Cochrane'a i statystyką I^2),

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- w przypadku wykazania heterogenności efektu przeprowadzono meta-regresję wyników referencyjnych badań klinicznych [58], [59], [60] z wykorzystaniem logistycznego modelu losowego (ang. *full Bayes random effect logistic model*) [111], [112], którego opis (w formie do bezpośredniej implementacji w WinBUGS 1.4. [101], [103]) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Model meta-regresji zależności wyników zdrowotnych zastosowania retygabiny w odniesieniu do placebo od wysokości dziennej dawki analizowanej substancji czynnej [111], [112].

Składnik modelu*	Opis
$i \in \{205, 301, 302\}$	Kolejny numer badania klinicznego porównującego efektywność retygabiny z placebo
$D_{i,k} \in \{600, 900, 1200\}$	Wysokość dawki retygabiny analizowanej w ramach grupy k i -tego badania
β	Współczynnik kierunkowy określający zależność efektów zastosowania retygabiny od wysokości jej dawki.
$y_{i,0} \sim \text{Binomial}(\pi_{i,0}, n_{i,0})$	Rozkład dwumianowy wyników zdrowotnych grupy placebo i -tego badania dla dychotomicznego punktu końcowego
$\text{logit}(\pi_{i,0}) = \text{Ln}(\text{Odd}) = \gamma_i$	Transformacja logitowa analizowanej proporcji w grupie placebo i -tego badania (np. dla odsetka odpowiedzi)
$y_{i,k} \sim \text{Binomial}(\pi_{i,k}, n_{i,k})$	Rozkład dwumianowy wyników zdrowotnych grupy retygabiny podawanej w dawce k w ramach i -tego badania
$\text{logit}(\pi_{i,k})$	Transformacja logitowa analizowanej proporcji w grupie k retygabiny i -tego badania (będąca sumą „efektu placebo” i efektu zastosowania retygabiny w danej dawce)
$\text{logit}(\pi_{i,k}) = \gamma_i + \beta \cdot D_{i,k} + \varepsilon_{i,k}$ $\text{logit}(\pi_{i,k}) - \gamma_i = \beta \cdot D_{i,k} + \varepsilon_{i,k}$ $\text{logit}(\pi_{i,k}) - \text{logit}(\pi_{i,0}) = \beta \cdot D_{i,k} + \varepsilon_{i,k}$ $\text{logit}\left(\frac{\pi_{i,k}}{\pi_{i,0}}\right) = \beta \cdot D_{i,k} + \varepsilon_{i,k}$ $\text{Log}(\text{OR}_{i,k}) = \beta \cdot D_{i,k} + \varepsilon_{i,k}$	Wzór meta-regresji korelujący zlogarytmowaną wartość ilorazu szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego w porównywanych grupach (retygabina vs. placebo) z wysokością dziennej dawki retygabiny w mg
$\varepsilon_{i,k} \sim \text{Normal}(0, \tau^2)$ $\tau^2 = \frac{1}{\sigma^2}$	Składnik losowy uwzględniający wariancję pomiędzy badaniami klinicznymi i pomiędzy randomizowanymi grupami retygabiny podawanej w różnych dawkach (addytywny estymator wariancji pomiędzy badaniami, równy wariancji pomiędzy danymi grupami retygabiny poszczególnych badań)
$\beta \sim \text{Normal}(0, 0.001)$ $\sigma \sim \text{Unif}(0, 10)$	Definicja „vague priors” wykorzystanych w obliczeniach

* rozkłady przedstawiono z podaniem średniej wartości oraz precyzji (odwrotność wariancji) zgodnie z formą implementacji do WinBUGS [101], [103].

Mając na celu porównanie skuteczności klinicznej ocenianej interwencji ze skutecznością pozostałych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, przedstawioną w [126], przeprowadzono metaanalizę z określeniem bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR; ang. *Absolute Risk Reduction* – bezwzględna

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

redukcja ryzyka / różnicy w ryzyku; RD; ang. *Risk Difference*). Wyniki metaanalizy wyników zdrowotnych zastosowania retygabiny niezależnie od dawki leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena heterogenności efektu z uwzględnieniem bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR) nie powinna się istotnie różnić od oceny heterogenności efektu, określonej dla pozostałych parametrów. Przykładowo, wyniki metaanalizy uwzględniającej względną korzyść (RB) jako parametr skuteczności klinicznej ocenianej interwencji, wykazały heterogenność efektu zastosowania retygabiny w dawkach 600-1200 mg/d przy ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako $\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów ustalonej na poziomie: $Q = 9,9532$; $P = 0,0766$; $I^2 = 49,8\%$; 95% CI: 3,4% - 96,1%. Otrzymano wartości zbliżone do tych określonych z wykorzystaniem ARR (por. tabela poniżej).

Tabela 7. Wyniki metaanalizy badań klinicznych oceniających wyniki zdrowotne zastosowania retygabiny w dawce 600 – 1200 mg/d [58], [59], [60].

Populacja	Punkt końcowy	ARR / RD (95% CI)	Test Q	I ² (95% CI)
Wszyscy pacjenci włączeni do badań [58], [59], [60]	Odpowiedź ($\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów)*	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
	Pełna odpowiedź (100% redukcja częstotliwości napadów)*	██████████	██████████ ██████████	██████████
	Rezygnacja z powodu działań niepożądanych**	██████████	██████████ ██████████	██████████
Pacjenci z Polski włączeni do badań [58], [59]	Odpowiedź ($\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów)*	██████████	██████████ ██████████	██████████

* populacja ITT-EMEA; ** populacja ITT-FDA.

Wyniki metaanalizy badań klinicznych oceniających skuteczność leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej [126] wykazały, że zastosowanie dowolnego leku w fazie podtrzymującej wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (redukcja częstotliwości napadów o co najmniej 50%) u osoby dorosłej o ██████████

██████████ oraz zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie (brak napadów padaczkowych) o ██████████

Przedstawione w tabeli powyżej wyniki metaanalizy badań klinicznych sugerują podobne zwiększenie prawdopodobieństwa odpowiedzi po zastosowaniu retygabiny w dawce 600 – 1200 mg w stosunku do tego, który jest osiągany z wykorzystaniem innych substancji czynnych. Jednakże zarówno wysoka heterogenność wyników metaanalizy przeprowadzonej przez Beyenburg S. i wsp. [126], jak i heterogenność wyników metaanalizy przedstawionej w tabeli powyżej uniemożliwia jednoznaczne porównanie skuteczności klinicznej retygabiny w analizowanym wskazaniu i skuteczności klinicznej pozostałych leków przeciwpadaczkowych.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań klinicznych wskazują na heterogenność efektu zastosowania retygabiny, wynikającą prawdopodobnie z zależności efektu klinicznego retygabiny od jej dawki.

Mając powyższe na uwadze, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono meta-regresję z wykorzystaniem przedstawionego wcześniej modelu logistycznego.

Meta-regresję przeprowadzono w aplikacji WinBUGS 1.4. dla 25 tys. iteracji, odrzucając pierwsze 15 tys. wyników (faza „burn-in”) [101], [103].

Na uwagę zasługuje fakt, że wstępne symulacje uwzględniające wyraz wolny w przedstawionym wyżej modelu meta-regresji wykazały, że jest on nieistotnie różny od 0 ($p=0,56-0,80$ w zależności od punktu końcowego). Tym samym został on odrzucony z przedstawionych symulacji. Potwierdza to wiarygodność wykorzystanego modelu oraz wyników referencyjnych badań klinicznych [58], [59], [60] – brak wyrazu wolnego świadczy, iż randomizację przeprowadzono poprawnie (przy podaniu retygabiny w dawce 0,0 mg nie obserwuje się dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do placebo, o czym świadczyłaby obecność wyrazu wolnego w równaniu meta-regresji; przy dawce 0,0 mg zlogarytmowana wartość OR wynosi 0, więc OR wynosi 1). Brak istotności wartości wyrazu wolnego wskazuje, iż jedynym powodem wystąpienia heterogenności efektu zastosowania retygabiny zamiast placebo jest wysokość dziennej dawki ocenianej substancji czynnej. Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 8. Wyniki przeprowadzonych meta-regresji zależności efektu zastosowania retygabiny od jej dawki (w mg).

Populacja	Punkt końcowy	Średnia wartość β	95% CrI (β)	$P(\beta \leq 0)$ *	τ^2 (95% CrI)
Wszyscy pacjenci włączeni do badań [58], [59], [60]	Odpowiedź ($\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów)**	████	████████	████	████████
	Pełna odpowiedź (100% redukcja częstotliwości napadów)**	████	████████	████	████████
	Rezygnacja z powodu działań niepożądanych***	████	████████	████	████████
Pacjenci z Polski włączeni do badań [58], [59]	Odpowiedź ($\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów)**	████	████████	████	████████

* prawdopodobieństwo zdarzenia, że β jest mniejsze od lub równe 0; ** populacja ITT-EMEA; *** populacja ITT-FDA.

W ramach przeprowadzonych symulacji wykazano istotny wpływ wysokości dawki retygabiny na wyniki zdrowotne wynikające z jej zastosowania zamiast placebo. Poza istotnym wpływem wysokości dawki leku na bezpieczeństwo jego stosowania, wykazano również zależność skuteczności klinicznej stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu od wysokości jej dawki. Tym samym w ramach niniejszej analizy uwzględniono zależność efektów zdrowotnych od wysokości dawki retygabiny – nie przeprowadzono syntezy ilościowej wyników zdrowotnych dla wszystkich analizowanych w badaniach klinicznych dawek.

W celu sprawdzenia poprawności przeprowadzonej meta-regresji poniżej zestawiono wyniki metaanalizy badań klinicznych przeprowadzone dla retygabiny stosowanej osobno w dawkach: 600, 900 i 1 200 mg/d z wynikami meta-regresji.

Tabela 9. Iloraz szans (OR) wystąpienia wskazanych punktów końcowych po zastosowaniu retygabiny w odniesieniu do placebo.

Punkt końcowy	Dawka retygabiny	OR (95% CI lub 95% CrI)	
		Wyniki metaanalizy badań [58], [59], [60]	Wyniki meta-regresji
Odpowiedź (≥50% redukcja częstotliwości napadów)*	600 mg/d	██████████	██████████
	900 mg/d	██████████	██████████
	1 200 mg/d	██████████	██████████
Pełna odpowiedź (100% redukcja częstotliwości napadów)*	600 mg/d	██████████	██████████
	900 mg/d	██████████	██████████
	1 200 mg/d	██████████	██████████
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych**	600 mg/d	██████████	██████████
	900 mg/d	██████████	██████████
	1 200 mg/d	██████████	██████████

* populacja ITT-EMEA; ** populacja ITT-FDA.

Przedziały niepewności (95% CI i 95% CrI) ilorazu szans wystąpienia analizowanych punktów końcowych, określone w ramach metaanalizy i meta-regresji, w znacznym stopniu się pokrywają. Mając na uwadze prawdopodobną zbieżność wyników meta-regresji z wynikami metaanaliz, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono wyniki meta-regresji w ocenie efektów klinicznych zastosowania retygabiny w dawce od 600 do 1 200 mg na dobę (interpolowano skuteczność kliniczną dla dawek nieocenianych w badaniach klinicznych z zakresu od 600 do 1 200 mg).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, wartości współczynników kierunkowych dopasowanych zależności próbkowano z wyników symulacji (wykorzystano narzędzie CODA aplikacji WinBUGS 1.4. do wyodrębnienia wartości 10 000 ostatnich iteracji, które następnie uwzględniono w probabilistycznej analizie wrażliwości).

Z wykorzystaniem przedstawionego wcześniej modelu regresji logistycznej określono ilorazy szans wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie pacjentów poddawanych leczeniu retygabiną w dawce od 600 do 1 200 mg/d. Do określenia prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie retygabiny z wykorzystaniem ilorazu szans niezbędne jest również

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

określenie prawdopodobieństwa bazowego wystąpienia rozpatrywanych punktów końcowych (prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń w grupie placebo).

W celu identyfikacji prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń w grupie placebo przeprowadzono metaanalizę wyników wszystkich uwzględnionych w opracowaniu badań klinicznych [58], [59], [60].

Wyniki meta-analizy dla proporcji liczby pacjentów z danym punktem końcowym w grupie placebo do całkowitej liczebności grupy przedstawiono w tabeli poniżej. Przy metaanalizie proporcji wykorzystano transformację \arcsin^2 [118].

Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie placebo – wyniki syntezy ilościowej.

Punkt końcowy	Surowe dane z badań klinicznych	Wynik meta-analizy ***	Parametry rozkładu \arcsin^2 -normalnego (do PSA)
Odpowiedź ($\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów) – wszyscy pacjenci*	20/78 [58], 31/164 [59], 31/137 [60]	0,2180 95% CI: 0,1781-0,2607 P (Q-test) = 0,4543	Średnia = 0,9716 SD = 0,0512
Odpowiedź ($\geq 50\%$ redukcja częstotliwości napadów) – pacjenci z Polski*	2/14 [58], 5/28 [59]	0,1810 95% CI: 0,0827-0,3070 P (Q-test) = 0,8431	Średnia = 0,8789 SD = 0,1508
Pełna odpowiedź (100% redukcja częstotliwości napadów)*	3/78 [58], 2/164 [59], 2/137 [60]	0,0210 95% CI: 0,0090-0,0377 P (Q-test)=0,4091	Średnia = 0,2906 SD = 0,0512
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych**	12/96 [58], 14/179 [59], 13/152 [60]	0,0934 95% CI: 0,0677-0,1227 P (Q-test)=0,4349.	Średnia = 0,6211 SD = 0,0482

* populacja ITT-EMEA; ** populacja ITT-FDA; *** model efektów stałych (ang. *fixed effect model*).

Nie zaobserwowano heterogenności efektu placebo pomiędzy wynikami badań klinicznych [58], [59], [60] przy ocenie prawdopodobieństwa odpowiedzi, pełnej odpowiedzi czy konieczności rezygnacji z powodu działań niepożądanych (test Q, $P > 0,10$), co potwierdza poprawność ich przeprowadzenia oraz zasadność przeprowadzenia metaanalizy i meta-regresji ich wyników (wykazano homogeniczność

grup placebo badań klinicznych [58], [59], [60]). Zależne od wysokości dawki leku prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń w grupie retygabiny określono z wykorzystaniem ww. prawdopodobieństw wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie placebo oraz wyników meta-regresji. W tym celu posłużono się następującym przekształceniem:

$$OR = \frac{P_{RTG}/(1 - P_{RTG})}{P_{PBO}/(1 - P_{PBO})}$$
$$P_{RTG} = \frac{OR \cdot P_{PBO}}{1 - P_{PBO} + OR \cdot P_{PBO}}$$

gdzie:

OR - to iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia w grupie retygabiny w odniesieniu do placebo,

P_{RTG} - prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w grupie retygabiny,

P_{PBO} - prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w grupie placebo.

Wyniki estymacji efektywności zastosowania porównywanych interwencji, przy uwzględnieniu przedstawionych w niniejszym rozdziale metod, przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 11. Wyniki zdrowotne uwzględnione w ramach deterministycznej analizy podstawowej.

Dzienna dawka retygabiny [mg/d]	Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia następujących zdarzeń:		
	Odpowiedź (≥50% redukcja częstotliwości napadów)*	Pełna odpowiedź (brak napadów)*	Rezygnacja z powodu działań niepożądanych**
██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
███	██████	██████	██████
███	██████	██████	██████
███	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████

* populacja ITT-EMEA; ** populacja ITT-FDA; *** w ramach badań klinicznych nie przebadano skuteczności klinicznej retygabiny stosowanej w dawkach 300 i 450 mg [58], [59], [60] – konserwatywnie założono, że stosowanie retygabiny w tych dawkach nie wiąże się z dodatkowym efektem klinicznym.

Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na obecność etapu wymuszonego miareczkowania dawki retygabiny do odpowiedniego poziomu w ramach badań klinicznych [58], [59], [60], w ramach niniejszej analizy ekonomicznej konserwatywnie założono, że przedstawione powyżej prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem wskazanych dawek retygabiny są wartościami skumulowanymi (założono obecność addytywnego efektu zastosowania kolejnych dawek i efektu placebo). Oznacza to, że wśród całej populacji pacjentów włączonych do grupy retygabiny zastosowanie dawki 300 mg/d wiąże się z odpowiedzią ██████ pacjentów, zwiększenie dawki do 450 mg/d nie powoduje pojawienia się odpowiedzi u dodatkowych pacjentów, kolejne zwiększenie dawki do 600 mg powoduje pojawienie się odpowiedzi u dodatkowych ██████ wśród wszystkich pacjentów, itd.

Przedstawione założenia wpływają również na moment pojawienia się odpowiedzi w grupie placebo – przy zakładanym addytywnym modelu efektywności klinicznej poszczególnych schematów dawkowania retygabiny, odpowiedź w grupie placebo pojawia się najwcześniej (już w pierwszym cyklu

obserwacji danego pacjenta – cyklu analogicznym do etapu miareczkowania dawki retygabiny uwzględniającego dawkę początkową – 300 mg/d). Również w grupie retygabiny „efekt placebo” będzie obserwowany przy najniższej dawce leku (300 mg/d).

Przedstawione założenie stanowi jedyne wiarygodne podejście do analizowanego problemu decyzyjnego przy uwzględnieniu wyników badań klinicznych z etapem wymuszonego miareczkowania dawki retygabiny (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.5.).

Brak dodatkowego efektu zdrowotnego zastosowania retygabiny w dawkach: 300 i 450 mg/d wynika z braku dowodów naukowych, świadczących o skuteczności klinicznej wskazanych schematów dawkowania (w ramach badań klinicznych [58], [59], [60] testowano wpływ zastosowania retygabiny w dawkach z zakresu od 600 do 1 200 mg/d).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia dodatkowych efektów zastosowania ww. schematów dawkowania retygabiny na wyniki niniejszej analizy.

Przedstawione wartości prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń klinicznych cechuje zakres zmienności określony zakresem niepewności prawdopodobieństwa bazowego analizowanych zdarzeń (w grupie placebo) oraz parametrów meta-regresji efektywności zastosowania retygabiny w odniesieniu do placebo.

3.6.2. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną w odniesieniu do lakozamidu

Wyniki przeprowadzonego przez ██████████ przeglądu systematycznego [52], świadczą o braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej stosowania retygabiny w dawce 600 – 1200 mg/d w odniesieniu do lakozamidu stosowanego w dawce z zakresu od 200 mg/d do 400 mg/d.

Mając na uwadze brak informacji dotyczących dawkowania porównywanych schematów terapeutycznych w praktyce klinicznej, w ramach niniejszej analizy porównano koszty stosowania retygabiny i lakozamidu z uwzględnieniem następujących wariantów dawkowania:

- DDD lakozamidu (300 mg/d) i DDD retygabiny (900 mg/d) oraz
- dawek równoważnych lakozamidu i retygabiny, określonych na podstawie wyników porównania pośredniego z wykorzystaniem meta-regresji (por. rozdział 14.3.).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego którego metody opisano w rozdziale 14.3. wykazały, że iloraz dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu wynosi:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- [REDACTED] w przypadku oceny odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji ITT-EMEA,
- [REDACTED] w przypadku oceny odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji ITT-FDA oraz
- [REDACTED] w przypadku oceny ryzyka wystąpienia rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

Oznacza to, że zastosowanie lakoamidu w dawce równej 300 mg/d (zdefiniowana dzienna dawka wg WHO [51]) wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi, jak zastosowanie retygabiny w dawce:

- [REDACTED] w przypadku zrównoważenia odsetka pacjentów z co najmniej [REDACTED] redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji ITT-EMEA,
- [REDACTED] w przypadku zrównoważenia odsetka pacjentów z co najmniej [REDACTED] redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji ITT-FDA oraz
- [REDACTED] w przypadku zrównoważenia ryzyka wystąpienia rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

W ramach analizy podstawowej do oceny dawek równoważnych wykorzystano wyniki porównania pośredniego dotyczącego odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji ITT-FDA.

Wybór takiego punktu końcowego podyktowany był uwzględnieniem w populacji ITT-FDA pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu działań nieporządných, co oznacza że przedstawione dawki równoważne uwzględniają zarówno skuteczność kliniczną porównywanych interwencji, jak i ich bezpieczeństwo.

Podsumowując, w ramach analizy minimalizacji kosztów w analizowanym wskazaniu stosowanie lakoamidu w dawce **300 mg/d** porównano ze stosowaniem retygabiny w dawce:

- **900 mg/d** (wariant 1. dawkowania uwzględniający porównanie kosztów DDD analizowanych substancji czynnych) oraz
- równoważnej wynoszącej [REDACTED] wariant 2. dawkowania uwzględniający wyniki oceny skuteczności klinicznej wśród pacjentów z populacji ITT-FDA).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono etap miareczkowania dawki lakoamidu i retygabiny przy porównaniu kosztów stosowania wskazanych substancji czynnych.

Na uwagę zasługuje fakt, że obserwowane w ramach niniejszego opracowania zależności wysokości dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu potwierdzone zostały w ramach przeprowadzonego przez ██████████ porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora [52].

Wyniki porównania pośredniego świadczą o występowaniu tendencji w efektach klinicznych zastosowania retygabiny w odniesieniu do zastosowania lakozamidu w analogicznych dawkach (minimalnej, środkowej lub maksymalnej wśród przebadanych).

Przykładowo, wyniki porównania odsetka odpowiedzi wśród pacjentów z populacji ITT-EMAE świadczą, że stosowanie retygabiny w dawce 600 mg/d wiąże się ze względnym wzrostem korzyści (RB) wynoszącym:

- ██████████ w odniesieniu do stosowania lakozamidu w dawce ██████████ oraz
- ██████████ w odniesieniu do stosowania lakozamidu w dawce ██████████ [52].

Na podstawie ww. wartości, przy założeniu liniowej zależności wysokości RB od dawki lakozamidu można określić, że dawka ██████████ retygabiny tożsama jest pod względem skuteczności klinicznej z dawką ██████████ lakozamidu. Na podstawie tego przykładu można określić, że dawka równoważna dawce 300 mg/d lakozamidu wynosi ██████████ retygabiny.

Różnice w określonych dawkach równoważnych ██████████ wynika z faktu, iż w ramach opracowania wykorzystano bardziej wiarygodne informacje uwzględniające zależność efektu klinicznego od dawki retygabiny dla całego zakresu dawkowania ██████████ podczas gdy przedstawione powyżej estymacje dotyczą wyłącznie wyników zdrowotnych zastosowania retygabiny w dawce ██████████

3.6.3. Wpływ ocenianych stanów chorobowych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji

W ramach przeglądu *The Cost Effectiveness Analysis Registry Database* [30] zidentyfikowano szereg wartości jakości życia pacjentów z analizowanej populacji, znajdujących się w modelowanych stanach. Przeprowadzono dodatkowo przeszukanie następujących baz danych i portali internetowych: *PubMed*, *Cochrane Collaboration*, EMBASE (ostatnia aktualizacja przeglądu przeprowadzona 17 kwietnia 2012 roku). Nie odnaleziono żadnych dodatkowych pierwotnych źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Odnaleziono jedno dodatkowe doniesienie naukowe, które nie odpowiada modelowanym w niniejszym opracowaniu stanom zdrowia (określa jakość życia wyłącznie wśród pacjentów z kontrolowaną padaczką) [133].

Poniżej przedstawiono strategię przeszukania wspomnianych baz danych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 12. Strategia przeszukania wskazanych baz danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

	Kwerendy	Wynik		
		Embase	Cochrane*	PubMed
#1	<i>epilepsy OR epilepsies OR epilepsia OR epileptic OR epileptic disorder OR epileptic disorders OR epileptic syndrome OR epileptic seizure OR epileptic seizures OR seizure disorder OR seizure disorders OR comitial disease OR single seizure OR single seizures OR convulsive disorder OR convulsive disorders OR convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies OR convulsion</i>	235 528	970 + 151 + 4130 + 49 + 98 + 92	154 591
#2	<i>utility OR standard gamble OR time trade-off OR TTO OR visual analog scale OR VAS OR quality of life OR Health Utilities Index OR SF-36 OR EQ-5D</i>	20 466	5571 + 2630 + 35276 + 855 + 1136 + 5523	349 827
#3	#1 AND #2	154	798 + 35 + 207 + 4 + 23 + 56	3 428
#4	<i>quality adjusted life years OR QALY OR quality-adjusted life year OR DALY OR disability-adjusted life year</i>	11 391	1936 + 276 + 1399 + 71 + 297 + 3552	17 434
#5	#1 AND #4	113	343 + 3 + 5 + 0 + 2 + 34	111
#6	#3 AND #4	7	335 + 3 + 4 + 0 + 2 + 34	52

* przedstawiono wyniki w kolejności: *Cochrane Reviews + Other Reviews + Clinical Trials + Methods Studies + Technology Assessments + Economic Evaluations*

Wyniki przeglądu systematycznego *The Cost Effectiveness Analysis Registry Database* [30] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyselekcjonowane wyniki przeglądu CEAR [30] dla wyrażen: "SEIZURE" i osobno "EPILEPSY".

Wykorzystanie	Nr publikacji	Stan zdrowia	Jakość życia	Referencje
Badanie uwzględnione (wtórne opracowanie wyników badania Messori et al., 1998)	2010-01-06040	<i>Withdrawal</i>	0,55	Bolin, K, Lacosamide as treatment of epileptic seizures - cost utility results for Sweden., Acta Neurol Scand, 2010-Mar-01;
	2010-01-06040	<i>Seizure reduction</i>	0,83	
	2010-01-06040	<i>Seizure free</i>	0,96	
Badanie wykluczone (wtórne wykorzystanie badania Messori et al.,1998; i niepublikowanego doniesienia Selai et al.,2002)	2008-01-03107	<i>Abnormal thinking</i>	0,8	Vera-Llonch, Montserrat, Brandenburg, Nancy A, Oster, Gerry, Vera-Llonch, Montserrat, Cost-effectiveness of Add-on Therapy with Pregabalin in Patients with Refractory Partial Epilepsy., Epilepsia,2008-Mar; 49(3):431-7
	2008-01-03107	<i>Day with somnolence</i>	0,78	
	2008-01-03107	<i>Day with nausea</i>	0,77	
	2008-01-03107	<i>Day with headache</i>	0,77	
	2008-01-03107	<i>Day with fatigue</i>	0,75	
	2008-01-03107	<i>Day with dizziness</i>	0,78	
	2008-01-03107	<i>Day with diplopia</i>	0,74	
	2008-01-03107	<i>Day with ataxia</i>	0,72	
	2008-01-03107	<i>Day with asthenia</i>	0,75	
2008-01-03107	<i>Day with seizure</i>	0,7		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wykorzystanie	Nr publikacji	Stan zdrowia	Jakość życia	Referencje
Badanie uwzględnione (wtórne przedstawienie wyników niepublikowanego doniesienia Selai et al., 2002 oraz synteza ilościowa danych dotyczących jakości życia z nieprawidłowym opisem stanów zdrowia -> korekta)	2005-01-01218	<i>No response to therapy for epilepsy</i> - przypisano jakość życia pacjenta nieodpowiadającego na leczenie [70]	0,84	Hawkins, Neil, Chadwick, David, Drummond, Michael, Epstein, David, Kainth, Anita, Sculpher, Mark, Wilby, Jennifer, Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model., Med Decis Making, 2005 Sep-Oct; 25(5):493-510 & Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005;9(15) [70]
	2005-01-01218	<i>Successful on combination therapy for epilepsy</i> - przypisano jakość życia wśród pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję w częstotliwości napadów [70]	0,9	
	2005-01-01218	<i>Successful on first monotherapy for epilepsy</i> - przypisano jakość życia pacjentów bez napadów [70]	0,94	
Badania wykluczone - nieadekwatny stan zdrowia do problemu decyzyjnego (pacjenci po leczeniu operacyjnym)	2003-01-01176	<i>Vomiting/nausea</i>	0,906	Remák, E, Adriaenssen, I, Hutton, J, Peeters, K, Price, M, A Markov model of treatment of newly diagnosed epilepsy in the UK. An initial assessment of cost-effectiveness of topiramate., Eur J Health Econ, 2003-Nov; 4(4):271-8
	2003-01-01176	<i>Alopecia</i>	0,837	
	2003-01-01176	<i>Weight gain</i>	0,988	
Badanie wykluczone (wtórne wykorzystanie badania Messori et al., 1998 [73])	2003-01-00670	<i>50% reduction in seizure frequency in patients with medically refractory epilepsy (improvement in utility)</i>	0,285	Forbes, Raeburn B, Eljamel, Sam, Macdonald, Shirley, Roberts, Richard C, Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy., Seizure, 2003-Jul; 12(5):249-56
	2003-01-00670	<i>Patients with medically refractory epilepsy with more than one seizure per month</i>	0,681	

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Wykorzystanie	Nr publikacji	Stan zdrowia	Jakość życia	Referencje
	2003-01-00670	<i>Patients with medically refractory epilepsy with less than one seizure per month</i>	0,848	
	2003-01-00670	<i>50% seizure frequency reduction in patients with medically refractory epilepsy (improvement in utility)</i>	0,167	
<u>Badania wykluczone</u> - nieadekwatny stan zdrowia do problemu decyzyjnego	2003-01-00492	<i>Seizures</i>	0,89	Wartość wykluczona - nieadekwatny stan zdrowia do problemu decyzyjnego
	2002-01-01172	<i>Epilepsy</i>	0,84	Wartość wykluczona - nieadekwatny stan zdrowia do problemu decyzyjnego
	2002-01-00903	<i>Epilepsy</i>	0,78	Wartość wykluczona - nieadekwatny stan zdrowia do problemu decyzyjnego
	2002-01-00903	<i>Mild mental retardation, epilepsy and locomotor deficits</i>	0,28	
<u>Badanie uwzględnione</u> (wykorzystane w opracowaniu Bolin, K i wsp.)	1998-01-01980	<i>Complete response (no seizures in past year) on lamotrigine</i>	0,96	Messori, A, Becagli, P, Cincotta, M, Labbate, M G, Trippoli, S, Zaccara, G, Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis., Eur J Clin Pharmacol,1998-Feb; 53(6):421-7 [73]
	1998-01-01980	<i>Nearly complete seizure control (<= 1 seizure/mo) on lamotrigine</i>	0,91	
	1998-01-01980	<i>Suboptimal seizure control (2-9 seizures/month) on lamotrigine</i>	0,79	
	1998-01-01980	<i>Suboptimal seizure control (>= 10 seizures/month) on lamotrigine</i>	0,66	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wykorzystanie	Nr publikacji	Stan zdrowia	Jakość życia	Referencje
	1998-01-01980	<i>Refractory seizures and drug-related side effects of Lamotrigine</i>	0,4	
Badanie wykluczone - nieadekwatny stan zdrowia do problemu decyzyjnego (pacjenci po leczeniu operacyjnym)	1997-01-01917	<i>Invasive monitoring & anterotemporal lobectomy</i>	0,65	Langfitt, J T, Cost-effectiveness of anterotemporal lobectomy in medically intractable complex partial epilepsy., <i>Epilepsia</i> ,1997-Feb; 38(2):154-63
	1997-01-01917	<i>Persisting complex partial seizures after medical management</i>	0,62	
	1997-01-01917	<i>Persisting complex partial seizures after anterotemporal lobotomy</i>	0,72	
	1997-01-01917	<i>Epilepsy free of complex partial seizures, with auras only</i>	0,8	
	1997-01-01917	<i>Epilepsy free of complex partial seizures (CPS) or auras</i>	0,89	
Badania wykluczone - nieadekwatny stan zdrowia do problemu decyzyjnego (pacjenci po leczeniu operacyjnym)	1997-01-01916	<i>Complex partial or generalized seizures</i>	0,67	King JT Jr, Sperling MR, Justice AC, O'Connor MJ. A cost-effectiveness analysis of anterior temporal lobectomy for intractable temporal lobe epilepsy. <i>J Neurosurg.</i> 1997 Jul;87(1):20-8.
	1997-01-01916	<i>Simple seizures and/or auras after epilepsy surgery</i>	0,76	
	1997-01-01916	<i>Seizure free following epilepsy surgery</i>	0,82	

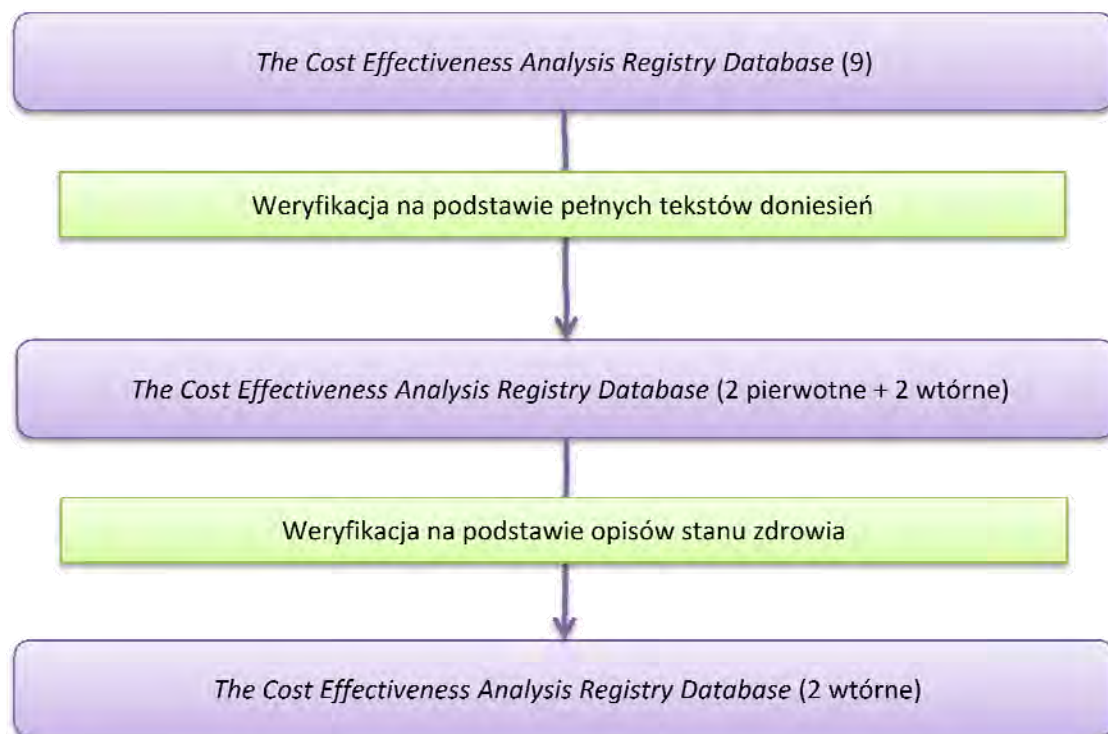
Odnaleziono dwa pierwotne źródła informacji dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji: badanie Messori et al., 1998 [73] oraz niepublikowane doniesienie konferencyjne Selai et al., 2002 [72].

Pozostałe źródła informacji odnalezione w ramach przeglądu *The Cost Effectiveness Analysis Registry Database* [30] są wtórną interpretacją wyników ww. badań.

Spośród wszystkich źródeł wybrano dwa, będące wtórną interpretacją wyników ww. badań oraz zawierające dane dotyczące jakości życia chorych w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu Markowa:

- Wilby J. et al. 2005 [70] - przegląd badań z identyfikacją badania Selai CE. et al. [72],
- Bolin K. et al. 2010 [71] - wtórna analiza wyników Messori A. et al. [73].

Diagram eliminacji doniesień naukowych przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Diagram eliminacji doniesień naukowych opisujących jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.

Wykorzystane w opracowaniu wartości jakości życia zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 14. Wykorzystane w analizie wartości jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Na podstawie przeglądu CEAR [30].

	Wilby J. et al. 2005 [70] #			Bolin K. et al. 2010 [71]	
	Średnia	SD	Rozkład	Średnia	Rozkład
Jakość życia pacjenta nieodpowiadającego na leczenie	0,84	0,029	Gamma*	0,55	Beta**
Jakość życia wśród pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję częstotliwości napadów	0,90	0,02	Gamma*	0,83	Beta**
Jakość życia pacjentów bez napadów	0,94	0,024	Gamma*	0,96	Beta**

opis stanów zdrowia z przypisaną jakością życia zaczerpnięto z publikacji źródłowej [70]; w przeglądzie CER [30] podanym wartościom jakości życia przypisano stany zdrowia występujące w modelu [70] i wynikające z założeń autorów modelu, którzy m.in. jakość życia pacjenta bez napadów (ze 100% redukcją) przypisali pacjentom odpowiadającym na monoterapię, a jakość życia pacjenta z co najmniej 50% redukcją częstotliwości napadów – pacjentom odpowiadającym na politerapię.

* dla wartości jakości życia uwzględniono rozkład 1 – Gamma (*shape, scale*), gdzie: $shape = (1 - \text{średnia})^2 / SD^2$; $scale = (1 - \text{średnia}) / SD^2$ [70].

** dla wartości jakości życia uwzględniono rozkład Beta (a,b), gdzie: a =średnia; b = 1- średnia.

Mając na uwadze, iż wyodrębnione informacje istotnie się różnią (w szczególności odnośnie jakości życia pacjenta nieodpowiadającego na leczenie), w ramach analizy podstawowej uwzględniono średnią z wyżej przedstawionych jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia poszczególnych źródeł informacji na temat użyteczności analizowanych stanów zdrowia na wyniki niniejszej analizy ekonomicznej.

3.7. Ocena kosztów

Celem analizy jest porównanie kosztów stosowania wybranych sposobów terapii wspomagającej (dodanej) dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w odniesieniu do stosowania placebo lub w odniesieniu do stosowania lakozamidu (Vimpat®).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz z perspektywy społecznej.

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i/albo pacjenta.

Dane kosztowe zebrano od maja 2011 roku do kwietnia 2012 roku (od momentu rozpoczęcia badań kwestionariuszowych do momentu zakończenia niniejszego raportu).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach:

- badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród dziewięciu ekspertów z ośrodków medycznych o różnym poziomie referencyjności,
- badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badań kwestionariuszowych, ich metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 14.1.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50] (kwiecień 2012). Określone na podstawie informacji zawartych w ww. zarządzeniach wyceny punktowe świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu będą obowiązywać w 2012 roku, do momentu ich odwołania lub dokonania zmian w ich treści.

Koszt farmakoterapii został określony na podstawie danych zamieszczonych w Informatorze o lekach refundowanych Ministerstwa Zdrowia [35] oraz na portalu Medycyna Praktyczna [34]. W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [57].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną i/albo na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 9 ośrodków medycznych,
- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 9 ośrodków medycznych,
- przypisanie zużywanych zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy,
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5.

Na uwagę zasługuje fakt, że w ramach niniejszej analizy uwzględniono wpływ częstotliwości napadów padaczkowych wśród pacjentów z analizowanej populacji zarówno na częstotliwość rozliczania świadczeń medycznych (częstotliwość hospitalizacji, częstotliwość wezwań karetki pogotowia, częstotliwość wizyt ambulatoryjnych itp.), jak i na rodzaj rozliczanego świadczenia (grupa JGP w przypadku rozliczania hospitalizacji, rodzaje badań diagnostycznych itp.).

Opierając się na wynikach dwukierunkowej analizy wariancji (ANOVA) danych uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego wśród ekspertów z 9 ośrodków medycznych, wskazujących na istotny statystycznie wpływ częstotliwości napadów padaczkowych na częstotliwość rozliczania świadczeń diagnostycznych oraz charakter hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji (odpowiednio na poziomie: ██████████ por. wyniki ANOVA przedstawione w Tabeli 72.), w ramach niniejszego opracowania uwzględniono te aspekty.

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

- częstotliwość wyjazdów karetki pogotowia do pacjenta z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie ██████████)
 - częstotliwość odbywania wizyt ambulatoryjnych przez pacjenta z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie ██████████)
 - częstotliwość hospitalizacji pacjenta z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie ██████████)
-

- liczbę dni absencji pracowniczej wśród pacjentów z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie ██████████ oraz
- liczbę dni absencji pracowniczej wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie ██████████ por. rozdział 14.1.1.2.).

Wykorzystanie niektórych aspektów bez potwierdzenia istotnego statystycznie wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na analizowane parametry uzasadniono niską próbą badania kwestionariuszowego, która przy wysokiej złożoności modeli regresji poskutkowała brakiem wykazania istotności statystycznej dla wszystkich czynników predykcyjnych mających prawdopodobny wpływ na analizowane parametry – nie uzyskano pełnych informacji od wszystkich 304 pacjentów włączonych do badania kwestionariuszowego (badanie nie było zaprojektowane w celu uzyskania poszczególnych korelacji; por. rozdział 14.1.1.). W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono cały zakres niepewności analizowanych korelacji statystycznych, co pozwoliło ocenić zasadność ich wykorzystania w ramach analizy deterministycznej.

3.7.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię dorosłego pacjenta z padaczką oporną na leczenie.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy pacjenta i/albo płatnika publicznego. Dodatkowo, w ramach analizy uwzględniono koszty pośrednie leczenia padaczki (perspektywa społeczna).

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

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

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

Dodatkowo w ramach analizy z perspektywy społecznej uwzględniono koszty pośrednie, do których zaliczono:

- koszt świadczeń Zakładu Ubezpieczeń Socjalnych (emerytura, renty: zdrowotna, socjalna),
- koszt utraconego dnia pracy wśród pracujących chorych lub ich opiekunów.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Nie uwzględniono kosztu utraconej produktywności wynikającej z przedwczesnego zgonu, ponieważ nie wykazano bezpośredniego lub pośredniego wpływu zastosowania leczenia wspomagającego na śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji.

Cenę punktu rozliczeniowego za uwzględnione w opracowaniu świadczenia medyczne ustalono na podstawie Informatora o umowach zawartych na rok 2012 przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia ze świadczeniodawcami [31].

Szczegóły dotyczące estymacji średniej ceny punktu za wskazane świadczenia w Polsce przedstawiono w rozdziale 14.2.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt punktu za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 15. Koszt punktu za świadczenia medyczne.

Świadczenia	Koszt punktu z perspektywy płatnika publicznego (zakres min.-maks.)
w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN
w lecznictwie ambulatoryjnym (świadczenia w zakresie neurologii; 02.1220.001.02)	8,79 PLN (7,65 – 10,00 PLN)
pozytonowa tomografia emisyjna (PET; 11.7220.001.12)	4 486,68 PLN (4 100,00 – 4 500,00 PLN)
badania tomografii komputerowej (TK; 02.7220.072.02)	8,66 PLN (7,65 – 9,90 PLN)
badania rezonansu magnetycznego (RM; 02.7250.072.02)	8,56 PLN (6,96 – 9,90 PLN)
badania medycyny nuklearnej (02.0000.073.02)	9,44 PLN (8,10 – 12,00 PLN)

* koszt punktu z perspektywy NFZ dla świadczeń ambulatoryjnych w zakresie neurologii.

Wycenę punktową świadczeń wykazywanych przez podmioty świadczące usługi medyczne w przypadku analizowanego schorzenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Świadczenie	Wycena punktowa
-------------	-----------------

3.7. Ocena kosztów

Świadczenie	Wycena punktowa
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	3,50
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	7,00
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (5.30.00.0000013)	13,00
W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu (5.30.00.0000014)	17,00
5.51.01.0001066 (A66; Padaczka - diagnostyka i leczenie; 1 dzień)	16,00
5.51.01.0001067 (A67; Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni; do 16 dni; 6 pkt.)	77,00
5.51.01.0001033 (A33; Zaburzenia równowagi)	33,00
5.51.01.0001035 (A35; Choroby zwyrodnieniowe OUN; do 23 dni; 5 pkt.)	62,00
5.51.01.0001087 (A87; Inne choroby układu nerwowego; do 15 dni; 4 pkt.)	31,00
5.52.01.0001093 (Padaczka lekooporna - diagnostyka (NMR/TK, video EEG, Holter EEG - min 2 badania z wymienionych), leczenie)	145,00
5.03.00.0000025 Badanie tomografii komputerowej (TK): badanie głowy - bez środka kontrastowego	18,00
5.03.00.0000027 Badanie tomografii komputerowej (TK): badanie głowy - bez i ze środkiem kontrastowym (łącznie)	30,00
5.03.00.0000031 (zamiast świadczenia: 5.03.00.0000098 Badanie tomografii komputerowej (TK): badanie wielofazowe głowy (obejmuje badanie podstawowe bez środka kontrastowego i nie mniej niż dwie fazy ze środkiem kontrastowym))*	35,00
5.03.00.0000075 Badanie rezonansu magnetycznego (RM): badanie głowy bez środka kontrastowego	45,00

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Świadczenie	Wycena punktowa
5.03.00.0000078 Badanie rezonansu magnetycznego (RM): badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	60,00
5.03.00.0000106 (zamiast świadczenia: 5.03.00.0000080 Angiografia MR ze środkiem kontrastowym/ Badanie dynamiczne MR/ Badanie czynnościowe mózgu (fMRI))*	75,00
5.10.00.0000042 Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	1,00
5.03.00.0000093 (zamiast świadczenia 5.03.00.0000018 Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT))*	37,00
5.03.00.0000081 Spektroskopia MR	75,00

* wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w 2011 roku przystosowano do sytuacji prawnej obowiązującej w 2012 roku (brak m.in. świadczeń 5.03.00.0000018, 5.03.00.0000080, 5.03.00.0000098)

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. Koszt stosowania retygabiny

Koszt stosowania retygabiny został określony na podstawie cen zbytu netto leków Trobalt® proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

Szczegóły dotyczące kalkulacji kosztów jednostkowych stosowania retygabiny zamieszczono w przeprowadzonej przez ██████████ analizie problemu decyzyjnego [113]. W obliczeniach wykorzystano zasady refundacji wprowadzane wraz z wejściem w życie Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [57].

Poniżej przedstawiono zbiorcze informacje na temat kosztu stosowania retygabiny, uwzględnionego w niniejszym opracowaniu.

Przedstawione wartości uwzględniono przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania retygabiny w odniesieniu do placebo oraz przy oceniane zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce placebo w ramach wariantów analizy minimalizacji kosztów nieuwzględniających utworzenia

wspólnej grupy limitowej retygabiny z lakozamidem (wariant 1. i wariant 2. analizy minimalizacji kosztów).

Na uwagę zasługuje, że przedstawione informacje na temat kosztu poszczególnych opakowań retygabiny dotyczą sytuacji w której leki są już refundowane. Z wysokim prawdopodobieństwem, przy pierwszym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia kształt analizowanej grupy limitowej będzie inny od wskazanego poniżej [57]. Jednak w kolejnym Obwieszczeniu kształt analizowanej grupy limitowej prawdopodobnie będzie odzwierciedlał informacje przedstawione poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 17. Koszt stosowania poszczególnych leków retygabiny w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Trobalt®.

Wariant opakowania Trobalt®	Cena zbytu netto [PLN]	Udział leku w rynku DDD retygabiny [113]	Urzędowa cena detaliczna [PLN]			Wysokość limitu finansowania [PLN]		
			W 2012 roku	W 2013 roku	W 2014 roku i później	W 2012 roku	W 2013 roku	W 2014 roku i później
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	█	█	█	█	█	█	█	█
50 mg x 84 tab.*	█	█	█	█	█	█	█	█
50 mg x 21 tab.	█	█	█	█	█	█	█	█
100 mg x 84 tab.	█	█	█	█	█	█	█	█
200 mg x 84 tab.	█	█	█	█	█	█	█	█
300 mg x 84 tab.	█	█	█	█	█	█	█	█
400 mg x 84 tab.	█	█	█	█	█	█	█	█

* lek wyznaczający limit w grupie limitowej retygabiny.

Tabela 18. Koszt stosowania jednego mg retygabiny.

Wariant opakowania Trobalt®	Udział leku w rynku DDD retygabiny [113]	Koszt stosowania 1 mg retygabiny z perspektywy płatnika publicznego			Koszt stosowania 1 mg retygabiny z perspektywy pacjenta		
		W 2012 roku	W 2013 roku	W 2014 roku i później	W 2012 roku	W 2013 roku	W 2014 roku i później
Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
50 mg x 84 tab.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
50 mg x 21 tab.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
100 mg x 84 tab.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
200 mg x 84 tab.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
300 mg x 84 tab.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
400 mg x 84 tab.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Średni ważony koszt z rynku:		██████	██████	██████	██████	██████	██████

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez w dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskutecznym (nie przyniósł skutku leczenia) w warunkach polskich.

Na uwagę zasługuje fakt, że w ramach analizy probabilistycznej uwzględniono rozkład dyskretny dla wysokości kosztu stosowania retygabiny i uwzględniono prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych wartości kosztowych określonych na poziomie udziału DDD danego leku retygabiny w rynku (w ujęciu DDD) – udziału poszczególnych wariantów opakowań Trobalt® w grupie limitowej retygabiny, któremu przypisano rozkład Dirichleta [20], [21].

3.7.3. Koszt stosowania lakoamidu (Vimpat®) – wariant 1. i wariant 2. analizy minimalizacji kosztów

W przypadku oceny zasadności ekonomicznej stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do stosowania lakoamidu, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono 3 warianty różniące się sposobem kalkulacji kosztów stosowania porównywanych interwencji (por. rozdział 2.3.).

W ramach wariantu 1. i wariantu 2. uwzględniono koszt retygabiny określony w rozdziale 3.7.2.

Wariant 1. niniejszej analizy uwzględnia rzeczywiste koszty stosowania lakoamidu w chwili obecnej (brak refundacji; koszt leków Vimpat® pokrywany jest w 100% przez pacjenta).

[REDACTED]

Uwzględnione w ramach wariantu 1. Analizy, koszty stosowania lakoamidu w warunkach polskich przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Koszt leków Vimpat® uwzględniony w ramach wariantu 1. analizy.

Produkt Vimpat®	Cena detaliczna na rynku prywatnym [34]	Liczba sprzedanych opakowań (I 2010 – I 2012)	Udział w całym rynku wskazanych leków w ujęciu DDD (300 mg [51])	Koszt DDD z perspektywy płatnika publicznego	Koszt DDD z perspektywy pacjenta	Koszt 1 mg z perspektywy płatnika publicznego	Koszt 1 mg z perspektywy pacjenta
Vimpat® film c. tabs 200 mg 56	██████████	██	██████	██████	██████████	██████	██████████
Vimpat® film c. tabs 150 mg 56	██████████	██	██████	██████	██████████	██████	██████████
Vimpat® film c. tabs 100 mg 56	██████████	██	██████	██████	██████████	██████	██████████
Vimpat® film c. tabs 50 mg 14	██████████	██	██████	██████	██████████	██████	██████████
Średni ważony rynkiem sprzedaży DDD koszt:				██████	██████████	██████	██████████

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Przedstawione powyżej koszty stosowania lakozamidu przy braku refundacji przypisano zarówno w 2012 jak i w kolejnych latach analizy – założono, że zmiana wysokości marży hurtowej dla leków refundowanych zgodnie z Ustawą o refundacji [57] nie wpłynie na wysokość marży hurtowej leków nier refundowanych.

W ramach wariantu 2. Analizy, przeprowadzono symulację wysokości kosztu lakozamidu w sytuacji objęcia finansowaniem ze środków publicznych jego stosowania w leczeniu III rzutu padaczki w warunkach polskich. Założono wdrożenie pozytywnej rekomendacji Rady Konsultacyjnej do praktyki klinicznej [109], [140].

Rozważając potencjalny wpływ refundacji lakozamidu na wysokość aktualnych cen zbytu, przeprowadzono porównanie cen zbytu netto w Polsce z cenami zbytu netto leków Vimpat® w krajach europejskich gdzie stosowanie lakozamidu jest finansowane lub współfinansowane ze środków publicznych. Wyniki porównania z uwzględnieniem informacji z listopada 2011 roku przedstawiono w rozdziale 14.4. oraz w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wpływ refundacji na wysokość cen zbytu netto leków Vimpat®.

Produkt Vimpat®	Ceny zbytu netto	Zmiana cen zbytu netto w krajach europejskich gdzie lakozamid jest refundowany w odniesieniu do cen w Polsce*		
		Średnia	Minimalna	Maksymalna
Vimpat® film c.tabs 200 mg 56				
Vimpat® film c.tabs 150 mg 56				
Vimpat® film c.tabs 100 mg 56				
Vimpat® film c.tabs 50 mg 14				

Średnia zmiana	■	■	■
----------------	---	---	---

* na podstawie danych z listopada 2011 roku; por. rozdział 14.4.

Na podstawie przedstawionych informacji (średnia względna różnica w cenach na rynku prywatnym w Polsce i w krajach europejskich, gdzie lakozamid jest refundowany, jest bliska 0%) w ramach analizy podstawowej założono, że aktualne ceny zbytu netto leków Vimpat® nie ulegną zmianie w przypadku refundacji lakozamidu. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono progową analizę pozwalającą ocenić zakres redukcji cen zbytu netto leków Vimpat® pozwalających zapewnić zrównoważenie kosztów stosowania retygabiny i lakozamidu z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Jak opisano w rozdziale 2.3., w ramach wariantu 2. niniejszej analizy w przypadku współfinansowania stosowania lakozamidu w analizowanym wskazaniu, modelowano utworzenie grupy limitowej wskazanych powyżej leków Vimpat®.

W obliczeniach wykorzystano zasady refundacji określone w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [57]. Wyniki kalkulacji przedstawiono w tabelach poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 21. Koszt lakozamidu w 2012 roku uwzględniony w ramach wariantu 2. niniejszego opracowania.

Produkt Vimpat®	Uwzględniona cena zbytu netto	Udział w grupie limitowej	Limit finansowania	Cena detaliczna	Zapłata pacjenta za opakowanie	Koszt DDD z perspektywy płatnika publicznego	Koszt DDD z perspektywy pacjenta
Vimpat® film c.tabs 200 mg 56*							
Vimpat® film c.tabs 150 mg 56							
Vimpat® film c.tabs 100 mg 56							
Vimpat® film c.tabs 50 mg 14							
Średni ważony rynkiem sprzedaży DDD koszt:							

* lek wyznaczający limit w grupie

Tabela 22. Koszt lakozamidu w 2013 roku uwzględniony w ramach wariantu 2. niniejszego opracowania.

Produkt Vimpat®	Uwzględniona cena zbytu netto	Udział w grupie limitowej	Limit finansowania	Cena detaliczna	Zapłata pacjenta za opakowanie	Koszt DDD z perspektywy płatnika publicznego	Koszt DDD z perspektywy pacjenta
Vimpat® film c.tabs 200 mg 56*							
Vimpat® film c.tabs 150 mg 56							
Vimpat® film c.tabs 100 mg 56							
Vimpat® film c.tabs 50 mg 14							
Średni ważony rynkiem sprzedaży DDD koszt:							

* lek wyznaczający limit w grupie

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 23. Koszt lakozamidu w 2014 roku i w kolejnych latach uwzględniony w ramach wariantu 2. niniejszego opracowania.

Produkt Vimpat®	Uwzględniona cena zbytu netto	Udział w grupie limitowej	Limit finansowania	Cena detaliczna	Zapłata pacjenta za opakowanie	Koszt DDD z perspektywy płatnika publicznego	Koszt DDD z perspektywy pacjenta
Vimpat® film c.tabs 200 mg 56*							
Vimpat® film c.tabs 150 mg 56							
Vimpat® film c.tabs 100 mg 56							
Vimpat® film c.tabs 50 mg 14							
Średni ważony rynkiem sprzedaży DDD koszt:						█	█

* lek wyznaczający limit w grupie

Szczegóły kalkulacji przedstawiono w zakładce „Obliczenia CMA” dołączonego do niniejszego opracowania modelu kalkulacyjnego sporządzonego w MS Excel 2007™.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono symulację mającą na celu określenie ww. kosztów przy uwzględnieniu redukcji aktualnych cen zbytu netto leków Vimpat®.

Tym samym, przy każdej zmianie cen zbytu netto przeprowadzano osobną symulację mającą na celu określenie wszystkich ww. parametrów kosztowych, w tym leku wyznaczającego limit i wysokości limitu finansowania dla poszczególnych wariantów opakowań – przedstawione w tabeli powyżej dotyczą wyłącznie sytuacji w której refundacja lakozamidu będzie uwzględniać aktualne ceny zbytu netto leków Vimpat® [REDACTED]

3.7.4. Koszt stosowania retygabiny (Trobal®) i lakozamidu (Vimpat®) w sytuacji utworzenia wspólnej grupy limitowej (wariant 3. analizy minimalizacji kosztów)

W ramach wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów stosowania retygabiny i lakozamidu wśród dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenia po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej terapii z wykorzystaniem aktualnie refundowanego leku z grupy Epi-lo przeprowadzono symulację wysokości kosztów retygabiny i lakozamidu przy założeniu utworzenia wspólnej grupy limitowej przedstawionych substancji czynnych.

Zgodnie z Ustawą o refundacji [57], zasadność utworzenia wspólnej grupy limitowej retygabiny i lakozamidu stosowanych w leczeniu III rzutu pacjentów z analizowanej populacji, potwierdzają następujące aspekty:

- zgodnie z wynikami porównania pośredniego, nie istnieją przesłanki świadczące o wyższej skuteczności żadnej z analizowanych interwencji (por. rozdział 3.6.2.),
- uwzględnione leki Vimpat® oraz wszystkie leki Trobal® cechuje taka sama droga podawania przy takiej samej postaci farmaceutycznej.

Z drugiej strony różnice w wieku pacjentów z populacji zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami (Trobal® zarejestrowany wyłącznie wśród dorosłych pacjentów [66], podczas gdy Vimpat® może być stosowany wśród pacjentów od 16 roku życia [110]) może podważyć zasadność utworzenia wspólnej grupy limitowej.

Tym samym, jeżeli Decydent uzna za wiarygodne wyniki porównania pośredniego świadczące o takiej samej efektywności porównywanych interwencji, wówczas utworzenie wspólnej grupy limitowej retygabiny i lakozamidu stosowanych w analizowanym wskazaniu będzie prawdopodobne.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

W ramach symulacji kosztów stosowania retygabiny i lakozamidu przy uwzględnionej wspólnej grupie limitowej wykorzystano ceny zbytu netto leków Trobalt® i leków Vimpat®, przedstawione w poprzednich rozdziałach.

Ponieważ na wysokość limitu finansowania oraz na wysokość marży detalicznej będzie miał wpływ kształt wspólnej grupy limitowej, przy braku jakichkolwiek danych w tym zakresie, w ramach analizy podstawowej założono, że udział retygabiny i lakozamidu we wspólnej grupie limitowej będzie [REDAKTOWANE]. Wpływ udziału retygabiny w tej grupie limitowej na wyniki wariantu 3. analizy testowano w ramach analizy wrażliwości. Uwzględniono wartość parametru z zakresu od 0% do 100%.

Wyniki symulacji przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Ceny leków retygabiny i leków lakozamidu uwzględniony w ramach wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów.

Lek	DDD w opakowaniu	Cena producenta netto	Udział w grupie limitowej	Cena detaliczna w roku			Limit finansowania w roku		
				2012	2013	2014	2012	2013	2014
Vimpat® film c.tabs 200 mg 56									
Vimpat® film c.tabs 150 mg 56									
Vimpat® film c.tabs 100 mg 56									
Vimpat® film c.tabs 50 mg 14									
Trobalt® Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)									
Trobalt® 50 mg x 84 tab.									
Trobalt® 50 mg x 21 tab.									
Trobalt® 100 mg x 84 tab.									
Trobalt® 200 mg x 84 tab. *									
Trobalt® 300 mg x 84 tab.									

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Lek	DDD w opakowaniu	Cena producenta netto	Udział w grupie limitowej	Cena detaliczna w roku			Limit finansowania w roku		
				2012	2013	2014	2012	2013	2014
Trobalt® 400 mg x 84 tab.									

* lek wyznaczający limit w grupie

Tabela 25. Koszt DDD retygabiny i lakozamidu w latach 2012 – 2014 .Wariant 3. oceny kosztów wskazanych leków.

Lek	Odpłatność pacjenta w roku			Koszt DDD z perspektywy NFZ w roku			Koszt DDD z perspektywy pacjent w roku		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014	2012	2013	2014
Vimpat® film c.tabs 200 mg 56									
Vimpat® film c.tabs 150 mg 56									
Vimpat® film c.tabs 100 mg 56									
Vimpat® film c.tabs 50 mg 14									
Trobalt® Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)									
Trobalt® 50 mg x 84 tab.									
Trobalt® 50 mg x 21 tab.									
Trobalt® 100 mg x 84 tab.									
Trobalt® 200 mg x 84 tab. *									
Trobalt® 300 mg x 84 tab.									

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Lek	Odpłatność pacjenta w roku			Koszt DDD z perspektywy NFZ w roku			Koszt DDD z perspektywy pacjent w roku		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014	2012	2013	2014
Trobalt® 400 mg x 84 tab.									
Średni ważony rynkiem sprzedaży koszt retygabiny									
Średni ważony rynkiem sprzedaży koszt lakozamidu									

* lek wyznaczający limit w grupie

Szczegóły kalkulacji przedstawiono w zakładce „Obliczenia CMA” dołączonego do niniejszego opracowania modelu kalkulacyjnego sporządzonego w MS Excel 2007™.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono symulację mającą na celu określenie ww. kosztów przy uwzględnieniu redukcji aktualnych cen zbytu netto leków Vimpat® oraz udziału retygabiny w modelowanej grupie limitowej (retygabina i lakozamid). Tym samym, przy każdej zmianie cen zbytu netto i przy każdej zmianie kształtu analizowanej grupy limitowej, przeprowadzono osobną symulację mającą na celu określenie wszystkich ww. parametrów kosztowych, w tym również leku wyznaczającego limit w grupie –informacje przedstawione powyżej dotyczą wyłącznie sytuacji, w której refundacja lakozamidu będzie przebiegać przy cenach zbytu netto [REDACTED] oraz retygabina i lakozamid po równo podzielą między sobą rynek sprzedaży w obrębie wskazanej grupy limitowej.

3.7.5. Zestawienie kosztu DDD retygabiny i kosztu DDD lakozamidu uwzględnionych w opracowaniu

Uwzględnione w opracowaniu koszty stosowania retygabiny i lakozamidu przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 26. Podsumowanie kosztów retygabiny i lakozamidu uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

Wariant analizy	Substancja czynna	Koszt DDD z perspektywy NFZ w roku			Koszt DDD z perspektywy pacjent w roku		
		2012	2013	2014	2012	2013	2014
1. (aktualna sytuacja kosztowa lakozamidu)	Retygabina*						
	Lakozamid						
2. (symulacja refundacji lakozamidu – osobne grupy limitowe)**	Retygabina*						
	Lakozamid						
3. (symulacja refundacji lakozamidu – wspólna grupa limitowa)**, #	Retygabina						
	Lakozamid						

* wartości uwzględnione przy porównaniu z placebo; ** brak redukcji cen zbytu netto Vimpat® w wyniku refundacji; # udział retygabiny i lakozamidu w grupie limitowej

3.7.6. Koszt specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych

Przy ocenie, zależnej od liczby napadów padaczkowych, częstotliwości odbywania przez pacjentów z analizowanej populacji ambulatoryjnych konsultacji lekarskich, dysponowano dwoma źródłami informacji:

- wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród dziewięciu ekspertów oraz
- wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną.

Ze względu na wyższą wiarygodność informacji (klinicysta często nie jest świadomy realnej liczby porad ambulatoryjnych odbywanych przez pacjenta), w ramach niniejszego opracowania wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród pacjentów – uwzględniono wyniki wieloczynnikowej regresji liniowej korelującej liczbę wizyt w poradni ambulatoryjnej w roku z wartością wyselekcjonowanych czynników predykcyjnych.

W ramach wielokierunkowej regresji liniowej (ang. *multiple linear regression*), liczbę porad ambulatoryjnych odbywanych w roku przez dorosłego pacjenta z padaczką lekooporną skorelowano ze:

statusem zatrudnienia pacjenta, częstotliwością napadów padaczkowych oraz wiekiem pacjenta (por. rozdział 14.1.1.).

Liczbę porad ambulatoryjnych odbywanych przez pacjenta w cyklu (tydzień) określono ze wzoru:

$$LPA_{cykl} = \frac{\alpha + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3}{365,25} \cdot 7$$

gdzie:

LPA_{cykl} - to liczba porad ambulatoryjnych w cyklu,

α - to wyraz wolny dopasowanej funkcji,

β_1 - współczynnik kierunkowy dla odsetka pracujących pacjentów,

X_1 - odsetek pracujących pacjentów,

β_2 - współczynnik kierunkowy dla częstotliwości napadów,

X_2 - średnia liczba napadów w miesiącu określona na podstawie rocznych informacji,

β_3 - współczynnik kierunkowy dla wieku z zakresu od 18 do 25 roku życia,

X_3 - dychotomiczny czynnik predykcyjny, przyjmujący wartość 1, jeżeli wiek pacjenta mieści się w zakresie od 18 do 25 roku życia; w przeciwnym razie parametr przyjmuje wartość 0.

Wartość parametrów dopasowanej funkcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Parametry wieloczynnikowej regresji prostoliniowej dla liczby wizyt ambulatoryjnych.

Parametr	Średnia wartość	SE	95% LCI	95% UCI
α	████████	████████	████████	████████
β_1	████████	████████	████████	████████
β_2	████████	████████	████████	████████
β_3	████████	████████	████████	████████

Ponieważ wartości poszczególnych parametrów dopasowanej funkcji są skorelowane w ramach analizy probabilistycznej, uwzględniono zakres niepewności określony na poziomie 95% przedziału ufności z wykorzystaniem dekompozycji Cholesky'ego [124], opartej na macierzy wariancji-kowariancji przedstawionej w rozdziale 14.1.1.2.

Koszt porady ambulatoryjnej z perspektywy płatnika publicznego określono z uwzględnieniem:

- wyznaczonego na podstawie badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego wśród 304 pacjentów, odsetka specjalistycznych porad ambulatoryjnych; wynoszącego ██████████
- wyznaczonego na podstawie badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego wśród ekspertów, sposobu rozliczania w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) specjalistycznych wizyt

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

ambulatoryjnych wśród analizowanych pacjentów [redacted] rozkład Dirichlet'a),

- wyceny punktowej świadczeń ambulatoryjnych rozliczanych w systemie JGP (3,5 pkt. za W11 i 7,0 pkt. za W12) [36],
- średniego kosztu punktu świadczeń ambulatoryjnych, wynoszącego 8,79 PLN (7,65 – 10,00 PLN; rozkład dyskretny).

Średni koszt specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej określono na poziomie 36,92 PLN, ponieważ:

$$(3,5 \text{ pkt} \cdot 80\% + 7,0 \text{ pkt} \cdot 20\%) \cdot 8,79 \frac{\text{PLN}}{\text{pkt}} = 36,92 \text{ P.}$$

Kalkulację średniego kosztu jednej konsultacji lekarskiej w warunkach ambulatoryjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Kalkulacja kosztu wizyty ambulatoryjnej z perspektywy płatnika publicznego.

Świadczenie medyczne	Odsetek wykorzystania	Wycena punktowa	Koszt punktu	Wypadkowy koszt
POZ	[redacted]			
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)				
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)				
Sumaryczny koszt konsultacji lekarskiej w warunkach ambulatoryjnych				[redacted]

† zgodnie ze stawką kapitaacyjną rozliczeń świadczeń podstawowej opieki zdrowotnej, na wysokość której nie wpływa liczba odbywanych porad przez pacjenta, założono, że dodatkowe wizyty POZ nie generują kosztu dla NFZ [37].

Określono, że wizyta ambulatoryjna pacjenta z analizowanej populacji generuje średni koszt dla płatnika publicznego w wysokości [redacted]

3.7.7. Koszt świadczeń diagnostycznych

Identyfikacji świadczeń diagnostycznych oraz częstotliwości ich rozliczania dokonano w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego wśród dziewięciu ekspertów z ośrodków

medycznych o różnym poziomie referencyjności (por. rozdział 14.1.2.). Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej. Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawiono wyłącznie średnie wartości określonych częstotliwości rozliczeń świadczeń diagnostycznych w miesiącu; zakres niepewności parametrów przedstawiono w Tabeli 4.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Tabela 29. Średni koszt świadczeń diagnostycznych z perspektywy płatnika publicznego w miesiącu.

Świadczenie diagnostyczne	Wycena punktowa	Średnia liczba rozliczeń w miesiącu u pacjenta z częstotliwością napadów w miesiącu wynoszącą:					
		0	≤ 1	1 – 4	4 – 8	8 – 12	> 12
5.03.00.0000025	18,00	0,0051	0,0090	0,0157	0,0398	0,0735	0,0972
5.03.00.0000027	30,00	0,0046	0,0090	0,0246	0,0269	0,0493	0,0435
5.03.00.0000031/ 5.03.00.0000098	35,00	0,0000	0,0074	0,0116	0,0369	0,0701	0,0701
5.03.00.0000075	45,00	0,0118	0,0116	0,0071	0,0251	0,0334	0,0187
5.03.00.0000078	60,00	0,0158	0,0071	0,0074	0,0322	0,0573	0,0739
5.03.00.0000080 / 5.03.00.0000106	75,00	0,0000	0,0037	0,0018	0,0074	0,0244	0,0188
5.10.00.0000042	1,00	0,0000	0,0000	0,0018	0,0037	0,0037	0,0215
5.03.00.0000018 / 5.03.00.0000093	37,00	0,0000	0,0000	0,0018	0,0037	0,0037	0,0116
5.03.00.0000081	75,00	0,0000	0,0000	0,0442	0,0037	0,0037	0,0116

Na podstawie przedstawionych informacji określono, że średni koszt świadczeń diagnostycznych w cyklu (tygodniu) analizy wynosić będzie:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

3.7.8. Koszt pobytu pacjenta w szpitalu

W ramach niniejszego opracowania wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród pacjentów z analizowanej populacji do oceny liczby pobytów w szpitalu pacjentów – uwzględniono wyniki wieloczynnikowej regresji liniowej korelującej liczbę wizyt w poradni ambulatoryjnej w roku z wartością wyselekcjonowanych czynników predykcyjnych.

Sposób rozliczenia z NFZ pobytu pacjenta w szpitalu określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród dziewięciu ekspertów.

W ramach wielokierunkowej regresji liniowej (ang. *multiple linear regression*), liczbę porad ambulatoryjnych odbywanych w roku przez dorosłego pacjenta z padaczką lekooporną skorelowano z: częstotliwością napadów padaczkowych oraz typem napadu (drgawkowy lub bezdrgawkowy) (por. rozdział 14.1.1.).

Liczbę hospitalizacji z powodu padaczki odbywanych przez pacjenta w cyklu (tydzień) określono ze wzoru:

$$LH_{cykl} = \frac{\beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2}{365,25} \cdot 7$$

gdzie:

LH_{cykl} - to liczba hospitalizacji w cyklu,

β_1 - współczynnik kierunkowy dla częstotliwości napadów,

X_1 - średnia liczba napadów w miesiącu określona na podstawie rocznych informacji,

β_2 - współczynnik kierunkowy dla odsetka napadów drgawkowych,

X_2 - odsetek napadów drgawkowych.

Wartość parametrów dopasowanej funkcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Parametry wieloczynnikowej regresji prostoliniowej dla liczby hospitalizacji.

Parametr	Średnia wartość	SE	95% LCI	95% UCI

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

β_1	██████	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████	██████

Ponieważ wartości poszczególnych parametrów dopasowanej funkcji są skorelowane w ramach analizy probabilistycznej, uwzględniono zakres niepewności określony na poziomie 95% przedziału ufności dla wartości parametrów dopasowanej regresji z wykorzystaniem dekompozycji Cholesky'ego [124], opartej na macierzy wariancji-kowariancji przedstawionej w rozdziale 14.1.1.2.

Określony w ramach informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych odsetek rozliczania poszczególnych świadczeń szpitalnych wśród analizowanych pacjentów przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Średni koszt hospitalizacji pacjenta z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego.

Świadczenie diagnostyczne	Wycena punktowa	Odsetek świadczeń pobytowych rozliczanych u pacjenta z częstotliwością napadów w miesiącu wynoszącą:					
		0	≤ 1	1 – 4	4 – 8	8 – 12	> 12
5.51.01.0001066 (A66; Padaczka - diagnostyka i leczenie; 1 dzień)	16,00	100,0%	44,9%	36,8%	33,2%	33,8%	31,8%
5.51.01.0001067 (A67; Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni; do 16 dni; 6 pkt.)	77,00	0,0%	19,0%	33,7%	32,5%	34,9%	39,7%
5.51.01.0001033 (A33; Zaburzenia równowagi)	33,00	0,0%	0,9%	0,1%	1,9%	3,1%	3,5%
5.51.01.0001035 (A35; Choroby zwyrodnieniowe OUN; do 23 dni; 5 pkt.)	62,00	0,0%	2,7%	0,5%	0,5%	0,7%	0,7%
5.51.01.0001087 (A87; Inne choroby układu nerwowego; do 15 dni; 4 pkt.)	31,00	0,0%	16,3%	4,1%	8,8%	8,5%	9,0%
5.52.01.0001093 (Padaczka lekooporna - diagnostyka (NMR/ TK, video EEG, Holter EEG - min 2 badania z wymienionych), leczenie)	145,00	0,0%	16,3%	24,8%	23,1%	18,9%	15,3%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

a podstawie przedstawionych informacji określono, że średni koszt hospitalizacji dorosłego pacjenta z padaczką lekooporną wynosić będzie:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Zaobserwowano, że w miarę wzrostu częstotliwości napadów padaczkowych w przypadku pacjentów z więcej niż 1 napadem w miesiącu, maleje średni koszt hospitalizacji, co można wytłumaczyć częstszymi hospitalizacjami i częstszym rozliczaniem świadczeń diagnostycznych wśród pacjentów w cięższym stadium padaczki lekoopornej i, co jest z tym związane, brakiem konieczności przeprowadzania wszystkich badań analitycznych w trakcie pojedynczego pobytu pacjenta w szpitalu.

3.7.9. Koszt ponoszony w trakcie opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, u którego wystąpiły działania niepożądane skłaniające do przerwania leczenia z wykorzystaniem retygabiny

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 9 ekspertów w ramach niniejszej analizy założono, że rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych będzie wiązała się z kosztem z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, ustalonym na poziomie kosztu jednej ambulatoryjnej porady specjalistycznej.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.7.6. średni koszt specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej w Poradni padaczki (kod 1226) określono na poziomie [REDACTED]

3.7.10. Koszt transportu pacjenta do ośrodka medycznego

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono dwie kategorie kosztu transportu pacjenta do szpitala lub innej placówki medycznej: koszt wyjazdu karetki i ewentualnego transportu karetką pogotowia oraz dojazd pacjenta na własny koszt do placówki medycznej.

Wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną do oceny liczby wizyt karetki pogotowia u pacjenta w domu – uwzględniono wyniki wieloczynnikowej regresji liniowej, korelującej liczbę wizyt w poradni ambulatoryjnej w roku z wartością wyselekcjonowanych czynników predykcyjnych.

Sposób rozliczenia z NFZ przyjazdu karetki pogotowia oraz przyjęcia pacjenta w szpitalu określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród dziewięciu ekspertów.

W ramach wielokierunkowej regresji liniowej (ang. *multiple linear regression*) liczbę wizyt karetki pogotowia u dorosłego pacjenta z padaczką lekooporną w roku skorelowano z: długością okresu od zdiagnozowania padaczki, częstotliwością napadów padaczkowych oraz typem napadu (drgawkowy lub bezdrgawkowy) (por. rozdział 14.1.1.).

Liczbę wezwanych karetek pogotowia z powodu padaczki w cyklu (tydzień) określono ze wzoru:

$$LWK_{cykl} = \frac{\alpha + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3}{365,25} \cdot 7$$

gdzie:

LWK_{cykl} - to liczba wizyt karetki w cyklu,

α - to wyraz wolny dopasowanej funkcji,

β_1 - współczynnik kierunkowy dla liczby lat od zdiagnozowania padaczki,

X_1 - liczba lat od zdiagnozowanej padaczki,

β_2 - współczynnik kierunkowy dla częstotliwości napadów,

X_2 - średnia liczba napadów w miesiącu określona na podstawie rocznych informacji,

β_3 - współczynnik kierunkowy dla odsetka napadów drgawkowych,

X_3 - odsetek napadów drgawkowych.

Wartość parametrów dopasowanej funkcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Parametry wieloczynnikowej regresji prostoliniowej dla liczby wezwanych karetek pogotowia.

Parametr	Średnia wartość	SE	95% LCI	95% UCI
α				
β_1				
β_2				
β_3				

Ponieważ wartości poszczególnych parametrów dopasowanej funkcji są skorelowane w ramach analizy probabilistycznej, uwzględniono zakres niepewności określony na poziomie 95% przedziału ufności dla

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

wartości parametrów dopasowanej regresji z wykorzystaniem dekompozycji Cholesky'ego [124], opartej na macierzy wariancji-kowariancji przedstawionej w rozdziale 14.1.1.2.

Koszt pojedynczego wyjazdu karetki pogotowia do pacjenta określono z wykorzystaniem informacji uzyskanych od eksperta ds. rozliczeń z NFZ. Określono, że koszt wyjazdu karetki do pacjenta z analizowanej populacji rozliczany jest w ramach świadczenia o kodzie 5.14.00.0000001 (wyjazd podstawowego zespołu ratownictwa medycznego) [49].

Rozliczenie ww. świadczenia z NFZ odbywa się z wykorzystaniem ryczałtu dobowego dla karetki jako jednostki rozliczeniowej. Wysokość ryczałtu dobowego ustalana jest indywidualnie między świadczeniodawcą a NFZ i zależy przede wszystkim od liczby wyjazdów karetki pogotowia w ciągu doby.

Ustalono, że przy ryczałcie dobowym wynoszącym [REDACTED] dane uzyskane z [REDACTED] jednego ośrodka medycznego). Tym samym, średni koszt transportu pacjenta do szpitala karetką pogotowia wyniesie: [REDACTED]

Pacjent transportowany karetką do szpitala przyjmowany jest w dwóch trybach: poprzez izbę przyjęć (CIP) lub oddział ratunkowy (SOR). Realizując konserwatywne podejście, przy uwzględnieniu opinii eksperta ds. rozliczeń z NFZ, założono, że pacjent z analizowanej populacji przyjmowany jest do szpitala poprzez izbę przyjęć.

Świadczenia izby przyjęć rozliczane są poprzez ryczałt dobowy, którego wysokość zależy przede wszystkim od liczby pacjentów przyjmowanych w CIP [39]. Ustalono, że przy ryczałcie dobowym wynoszącym [REDACTED]

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną transport pacjenta do placówki medycznej może odbywać się również z wykorzystaniem:

- samochodu prywatnego,
 - taksówki,
-

- transportu publicznego lub
- innego środka transportu, niegenerującego kosztu dla pacjenta lub płatnika publicznego.

Przy określeniu kosztu dojazdu do ośrodka medycznego, ponoszonego przez pacjenta we własnym zakresie wykorzystano: wysokość ryczałtów za delegację krajową i wysokość diet dziennych obowiązujących wśród pracowników instytucji publicznych [79] oraz średnie taryfikatory przejazdów taksówkami przedstawione w [80].

Obliczenia oparte na powyższym założeniu stanowią tylko przybliżenie wysokości analizowanej kategorii kosztowej, której precyzyjne oszacowanie jest praktycznie niemożliwe. Tym samym, kategoria kosztu dojazdu pacjenta do placówki medycznej została przedstawiona wyłącznie w ramach analizy wrażliwości oceniającej zasadność stosowania ocenianej interwencji w odniesieniu do komparatorów z perspektywy społecznej. W ramach analizy przeprowadzanej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne ww. kategoria kosztu nie została uwzględniona.

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie świadczą, iż średnia odległość w obydwie strony od miejsca zamieszkania pacjenta do szpitala i poradni ambulatoryjnej wynosi odpowiednio: [REDACTED]

[REDACTED] Określony na podstawie informacji uzyskanych od 304 pacjentów odsetek wykorzystania poszczególnych środków transportu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Rodzaj środka transportu wykorzystywanego przez pacjenta przy transporcie do ośrodka medycznego.

Środek transportu	Średni odsetek	95% LCI	95% UCI
samochód prywatny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
taksówka	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
transport publiczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
karetką	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
inny, niegenerujący kosztu dla pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt transportu do placówki medycznej z wykorzystaniem środka transportu innego niż karetka pogotowia przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 34. Koszt transportu do lekarza z perspektywy pacjenta.

Parametr		Wartość	Referencje
Samochód prywatny (koszt za km)		0,8358 PLN/km	Zgodnie z ryczałtem za podróż służbową własnym samochodem [79]
Taksówka	opłata początkowa	6,00 PLN (od 4,00 do 8,00)	Na podstawie [80].
	koszt za km	2,30 PLN/km (od 1,60 do 3,00)	
Transport publiczny		4,60 PLN	20% dziennej diety pracownika instytucji publicznej (23 PLN) [79]

Określony, przy uwzględnieniu przedstawionych informacji, średni koszt transportu pacjenta do placówki medycznej z wykorzystaniem środka transportu innego niż karetka pogotowia, z perspektywy pacjenta został ustalony na poziomie:

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

3.7.11. Koszty pośrednie

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty pośrednie z następujących kategorii:

- koszt utraty produktywności wynikającej z absencji w pracy chorego lub jego opiekuna oraz
- koszt świadczeń Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS).

Wysokość świadczeń ZUS przyjęto na poziomie najniższych gwarantowanych (Komunikat Prezesa Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z dnia 16 lutego 2011 r. w sprawie kwoty najniższej emerytury i renty, dodatku pielęgnacyjnego i dodatku dla sierot zupełnych oraz kwot maksymalnych zmniejszeń emerytur i rent). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Ponieważ nie wykazano istotnego wpływu żadnego czynnika predykcyjnego na prawdopodobieństwo przejścia na rentę z powodu padaczki, w analizie uwzględniono stałą, niezależną od wartości innych zmiennych, wartość prawdopodobieństwa zdarzenia, polegającego na przejściu na rentę z powodu

padaczki lekoopornej [REDAKTOWANE] na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród pacjentów z padaczką lekooporną).

Tabela 35. Uwzględnione w opracowaniu świadczenia Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.

Świadczenie ZUS	Odsetek pacjentów przyjmujących świadczenia ZUS (95% CI dla rozkładu beta)	Wysokość świadczenia ZUS	Odsetek pacjentów, u których powodem przyjmowania renty jest padaczka lekooporna	Wypadkowy koszt w cyklu (tygodniu)
Emerytura	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Renta socjalna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Renta zdrowotna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszt utraty produktywności, wynikający z nieobecności jednego dnia w pracy, został ustalony na poziomie [REDAKTOWANE]

Liczbę dni nieobecności w pracy wśród chorych i ich opiekunów ustalono z wykorzystaniem wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną (por. rozdział 14.1.1.).

W ramach wielokierunkowej regresji liniowej (ang. *multiple linear regression*), liczbę dni nieobecności chorego w pracy z powodu padaczki w roku skorelowano z: długością okresu od diagnozy padaczki, częstotliwością napadów padaczkowych, płcią chorego, statusem zatrudnienia chorego oraz typem napadu (drgawkowy lub bezdrgawkowy) (por. rozdział 14.1.1.).

Liczbę dni nieobecności w pracy chorego z powodu padaczki w cyklu (tydzień) w przeliczeniu na standardowego pacjenta określono ze wzoru:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

$$LD_{C_{cykl}} = \frac{\beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \beta_4 \cdot X_4 + \beta_5 \cdot X_5}{365,25} \cdot 7$$

gdzie:

$LD_{C_{cykl}}$ - to liczba dni nieobecności w pracy chorego w cyklu,

β_1 - współczynnik kierunkowy dla liczby lat od zdiagnozowania padaczki,

X_1 - liczba lat od zdiagnozowanej padaczki,

β_2 - współczynnik kierunkowy dla częstotliwości napadów,

X_2 - średnia liczba napadów w miesiącu określona na podstawie rocznych informacji,

β_3 - współczynnik kierunkowy dla odsetka mężczyzn,

X_3 - odsetek mężczyzn,

β_4 - współczynnik kierunkowy dla odsetka osób pracujących,

X_4 - odsetek osób pracujących,

β_5 - współczynnik kierunkowy dla odsetka napadów drgawkowych,

X_5 - odsetek napadów drgawkowych.

Wartość parametrów dopasowanej funkcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Parametry wieloczynnikowej regresji prostoliniowej dla liczby dni nieobecności w pracy chorego.

Parametr	Średnia wartość	SE	95% LCI	95% UCI
β_1				
β_2				
β_3				
β_4				
β_5				

W ramach wielokierunkowej regresji liniowej (ang. *multiple linear regression*), liczbę dni nieobecności opiekuna chorego w pracy w ciągu roku skorelowano z: częstotliwością napadów padaczkowych oraz liczbą lat jakie upłynęły od zdiagnozowania padaczki u danego pacjenta (por. rozdział 14.1.1.).

Liczbę dni nieobecności w pracy opiekuna chorego z powodu padaczki w cyklu (tydzień) w przeliczeniu na standardowego pacjenta określono ze wzoru:

$$LD_{O_{cykl}} = \frac{\beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2}{365,25} \cdot 7$$

gdzie:

$LD_{O_{cykl}}$ - to liczba dni nieobecności w pracy chorego w cyklu,

α - wyraz wolny,

β_1 - współczynnik kierunkowy dla liczby lat od zdiagnozowania padaczki,

X_1 - liczba lat od zdiagnozowania padaczki,

β_2 - współczynnik kierunkowy dla częstotliwości napadów,

X_2 - średnia liczba napadów w miesiącu określona na podstawie rocznych informacji.

Wartość parametrów dopasowanej funkcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Parametry wieloczynnikowej regresji prostopadkowej dla liczby dni nieobecności w pracy opiekuna chorego.

Parametr	Średnia wartość	SE	95% LCI	95% UCI
β_1				
β_2				

Ponieważ wartości poszczególnych parametrów dopasowanej funkcji są skorelowane, w ramach analizy probabilistycznej uwzględniono zakres niepewności określony na poziomie 95% przedziału ufności dla wartości parametrów dopasowanej regresji z wykorzystaniem dekompozycji Cholesky'ego [124], opartej na macierzy wariancji-kowariancji przedstawionej w rozdziale 14.1.1.2.

3.8. Dyskontowanie

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych: lat życia i lat życia w pełnym zdrowiu przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [127].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

3.9. Metody analizy wrażliwości

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

W ramach analizy wrażliwości dla wyników porównania ekonomicznego stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do stosowania lakozamidu przeprowadzono progowe analizy wrażliwości dotyczące: wysokości redukcji aktualnych cen zbytu netto leków Vimpat® oraz udziału retygabiny we wspólnej grupie limitowej z lakozamidem (wyłącznie w ramach wariantu zakładającego wspólną grupę limitową retygabiny i lakozamidu; por. rozdział 3.7.3. i 3.7.4.).

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

- probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniającej zakres niepewności wszystkich parametrów niepewnych (10 000 symulacji; por. Tabela 4.),
- jednokierunkowej analizy wrażliwości testującej wpływ na wnioskowanie zmiany horyzontu czasowego analizy,
- progowej analizy wrażliwości dla cen zbytu netto leków Trobalt®,
- dwukierunkowej analizy wrażliwości testującej wpływ na wnioskowanie zmiany wysokości stóp dyskontowych dla efektów zdrowotnych i dla kosztów,
- wielokierunkowej analizy wrażliwości testującej skrajne scenariusze (optymistyczny i pesymistyczny) dla wartości parametrów niepewnych określających: efektywność kliniczną stosowania retygabiny lub jakość życia pacjentów z analizowanej populacji,
- analizy wartości skrajnych (ang. *extreme values analysis*) dla wartości parametrów niepewnych określających: efektywność kliniczną stosowania retygabiny oraz jakość życia pacjentów z analizowanej populacji,
- analizy wrażliwości testującą wpływ zmiany zakresu korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z wysokością zużycia zasobów medycznych,
- analizy wrażliwości pozwalającej ocenić wpływ zmiany metod modelowania na wnioskowanie (zmiana charakteru modelu decyzyjnego z kohortowego na populacyjny, itd.) oraz
- analizy wrażliwości umożliwiającej zmianę źródła informacji dotyczącego wartości kluczowych parametrów niepewnych.

4. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania retygabiny z placebo

4.1. Wyniki analizy podstawowej

4.1.1. Wyniki analizy efektywności praktycznej

Wyniki analizy efektywności praktycznej stosowania retygabiny w terapii wspomagającej napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w odniesieniu do placebo, w horyzoncie czasowym trzech lat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym trzech lat.

Kategoria wyników	Retygabina (Trobal [®])	Placebo	Inkrementalna zmiana wartości
Zdyskontowana liczba lat życia z częściową kontrolą padaczki w horyzoncie 3 lat*			
Zdyskontowana liczba lat życia bez napadów padaczkowych w horyzoncie 3 lat			
Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY) w horyzoncie 3 lat			

* lata życia z kontrolą padaczki zdefiniowaną na poziomie co najmniej [redacted] wyjściowej częstotliwości napadów padaczkowych

Wyniki analizy świadczą, iż stosowanie produktu leczniczego Trobal[®] w analizowanym wskazaniu zamiast placebo, wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi: przedłużeniem życia z częściową kontrolą padaczki, przedłużeniem życia bez napadów padaczkowych oraz przedłużeniem życia skorygowanego jakością.

Stosowanie retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej terapii z wykorzystaniem aktualnie refundowanych leków w padaczce odpornej na leczenie wiąże się z uzyskaniem dodatkowych:

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

w odniesieniu do placebo, w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie obserwacji trzech lat.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wykazano, że wyższa skuteczność eksperymentalna ocenianej technologii lekowej, w odniesieniu do placebo [52], przełoży się na wymierne efekty zdrowotne wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich, tj. stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu spowoduje: przedłużenie życia z częściową kontrolą napadów padaczkowych o [REDACTED]

4.1.2. Wyniki analizy kosztów

Wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania retygabiny w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), w odniesieniu do placebo, w horyzoncie czasowym trzech lat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy kosztów z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w horyzoncie czasowym trzech lat.

Kategoria wyników	Retygabina (Trobal®)	Placebo	Inkrementalna zmiana
1. Sumaryczna kwota refundacji NFZ za opakowania produktu leczniczego Trobalt®	[REDACTED]		
2. Sumaryczna odpłatność pacjenta za opakowania produktu leczniczego Trobalt®			
3. Koszt hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji			
4. Koszt wyjazdów karetki pogotowia			
5. Koszt świadczeń w izbie przyjęć szpitala			
6. Koszt specjalistycznych porad ambulatoryjnych			

4.1. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria wyników	Retygabina (Trobalt®)	Placebo	Inkrementalna zmiana
7. Koszt świadczeń diagnostycznych			
8. Koszt świadczeń Zakładu Ubezpieczeń Społecznych			
9. Koszt utraconej produktywności wynikającej z absencji pracowniczej			
10. Koszt transportu pacjenta do placówki medycznej we własnym zakresie z perspektywy społecznej			
Całkowity koszt z <u>perspektywy płatnika publicznego</u> (uwzględniono kategorie: 1., 3., 4., 5., 6. i 7.)			
Całkowity koszt z <u>perspektywy płatnika za świadczenia medyczne</u> (uwzględniono kategorie: 1., 2., 3., 4., 5., 6. i 7.)			
Całkowity koszt z <u>perspektywy społecznej</u> (uwzględniono wszystkie kategorie)			

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów wskazują, że niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej, koszt stosowania retygabiny (Trobalt®) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), został częściowo skompensowany oszczędnościami wynikającymi z wyższej skuteczności klinicznej ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do placebo.

Wykazano, że niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu zamiast placebo wiąże się z [redacted] dodanej, ale z [redacted] hospitalizacji, badań diagnostycznych, wyjazdów karetki pogotowia, świadczeń w izbie przyjęć, ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych oraz utraconej produktywności wynikającej z absencji pracowniczej [redacted] zasobów medycznych i/albo poprawy wyników zdrowotnych wśród pacjentów poddawanych terapii retygabina, w odniesieniu do pacjentów z grupy placebo, w horyzoncie czasowym trzech lat, wynoszą:

- [redacted] w przypadku pobytowych świadczeń szpitalnych,

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

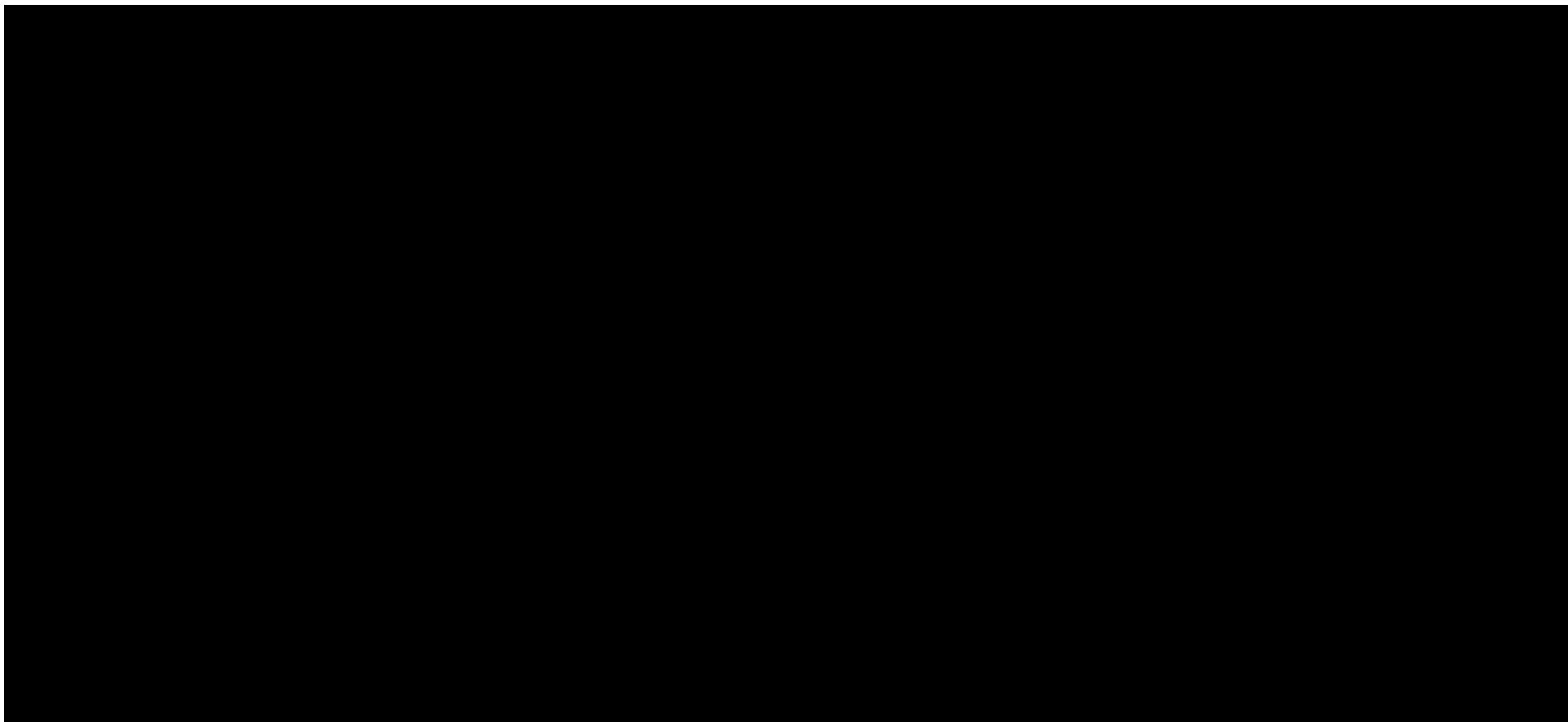
Sumaryczna kwota refundacji NFZ za opakowania produktu leczniczego Trobalt® została ustalona na poziomie [REDACTED] przeliczeniu na jednego pacjenta i w horyzoncie trzech lat. Z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i pacjent), zdyskontowany koszt stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu wyniósł [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta i w horyzoncie trzech lat.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Zastąpienie stosowania placebo przez stosowanie produktu leczniczego Trobalt® w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), w horyzoncie czasowym trzech lat, wiąże się z [REDACTED]

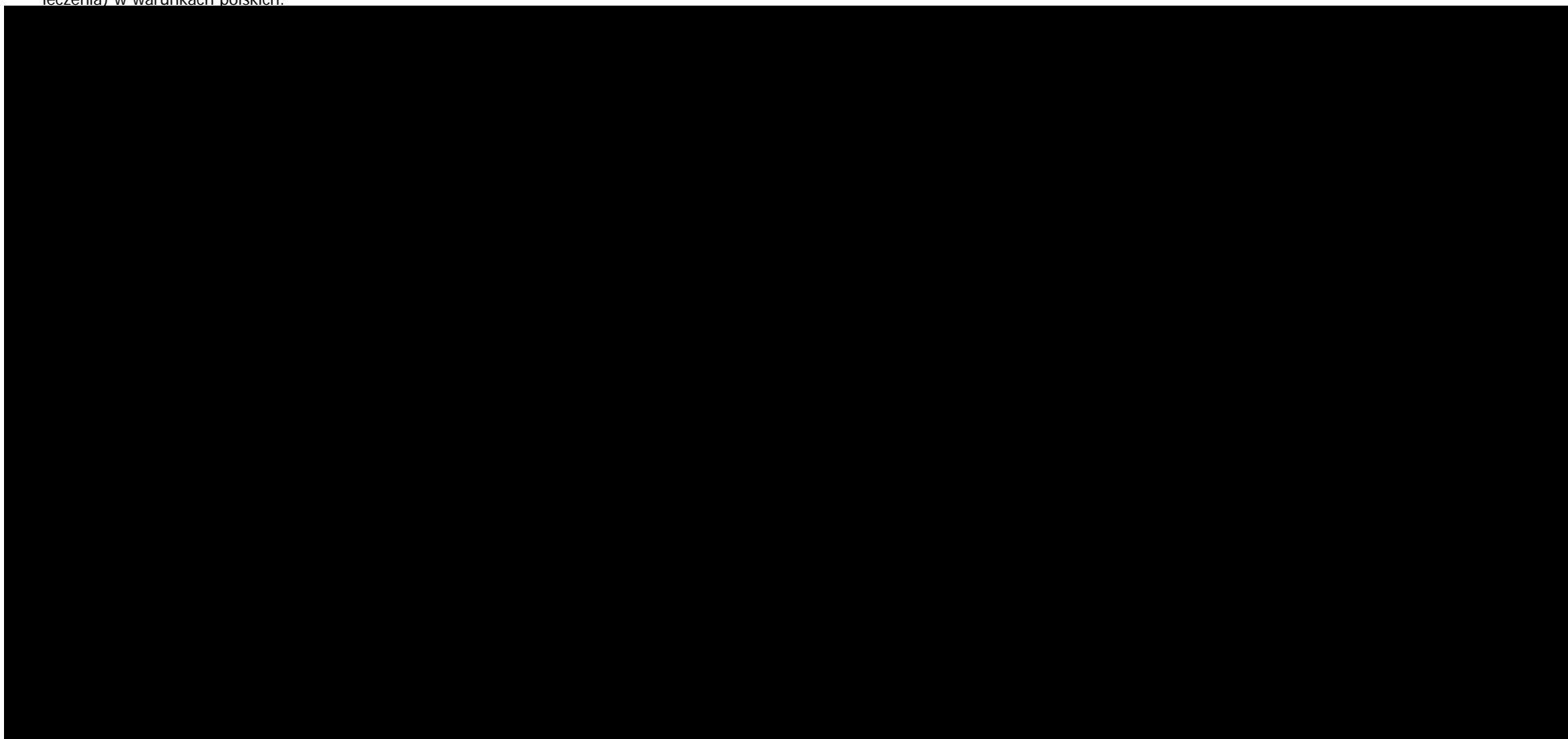
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Udział poszczególnych kategorii kosztów w całkowitym koszcie stosowania porównywanych interwencji oraz koszcie inkrementalnym ze wskazanych perspektyw ekonomicznych przedstawiono na wykresach poniżej.

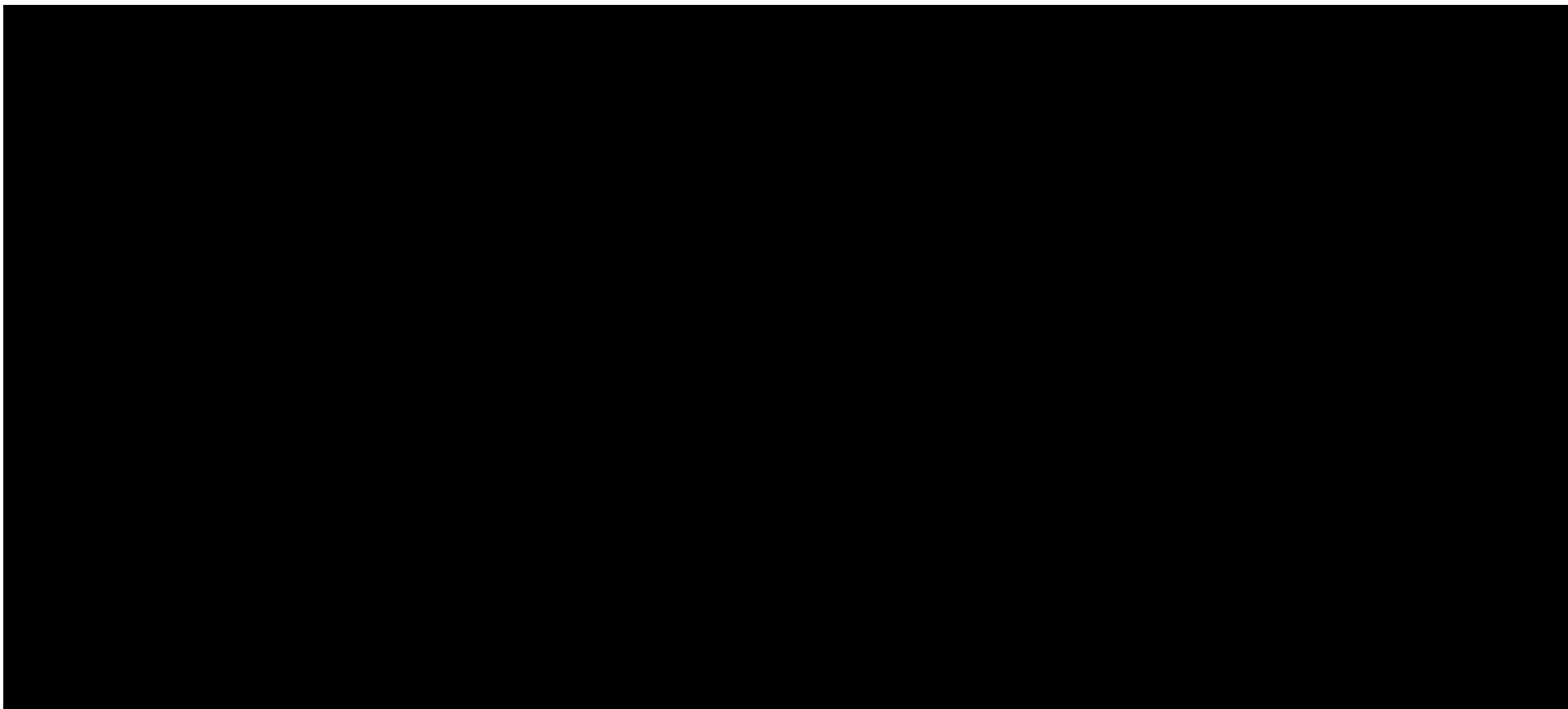


Wykres 1. Udział rozpatrywanych kategorii kosztu w koszcie całkowitym oraz koszcie inkrementalnym stosowania porównywanych interwencji. Perspektywa płatnika publicznego.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



Wykres 2. Udział rozpatrywanych kategorii kosztu w koszcie całkowitym oraz koszcie inkrementalnym stosowania porównywanych interwencji. Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne.



Wykres 3. Udział rozpatrywanych kategorii kosztu w koszcie całkowitym oraz koszcie inkrementalnym stosowania porównywanych interwencji. Perspektywa społeczna.

Tabela 40. Zestawienie kosztów i konsekwencji.

Grupa wyników	Kategoria wyniku	Retygabina (Trobalt®)	Placebo
Zdyskontowane efekty kliniczne	Liczba lat życia z częściową kontrolą padaczki		
	Liczba lat życia bez napadów padaczkowych		
	Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Zdyskontowane koszty w horyzoncie 3 lat	1. Sumaryczna kwota refundacji NFZ za opakowania produktu leczniczego Trobalt®		
	2. Sumaryczna odpłatność pacjenta za opakowania produktu leczniczego Trobalt®		
	3. Koszt hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji		
	4. Koszt wyjazdów karetki pogotowia		
	5. Koszt świadczeń w izbie przyjęć szpitala		
	6. Koszt specjalistycznych porad ambulatoryjnych		
	7. Koszt świadczeń diagnostycznych		
	8. Koszt świadczeń Zakładu Ubezpieczeń Społecznych		
	9. Koszt utraconej produktywności wynikającej z absencji pracowniczej		
	10. Koszt transportu pacjenta do placówki medycznej we własnym zakresie z perspektywy społecznej		
	Całkowity koszt z <u>perspektywy płatnika publicznego</u> (uwzględniono kategorie: 1., 3., 4., 5., 6. i 7.)		
Całkowity koszt z <u>perspektywy płatnika za świadczenia medyczne</u> (uwzględniono kategorie: 1., 2., 3., 4., 5., 6. i 7.)			
Całkowity koszt z <u>perspektywy społecznej</u> (uwzględniono wszystkie kategorie)			

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

4.1.4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej trzech nieskutecznych próbach leczenia (lekami refundowanymi w padaczce oraz co najmniej jednym lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie) w odniesieniu do placebo, w horyzoncie czasowym trzech lat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy kosztów użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria wyniku	Retygabina (Trobalt®)	Placebo
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR; ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)		
Korzyść monetarna netto, przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY równej 99 543 PLN		
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY; ICUR)		
Inkrementalna korzyść monetarna netto, przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY równej 99 543 PLN		

* wartość oznacza wysoką kosztową-użyteczność ocenianą na jednego mieszkańca (por. rozdział 4.1.1.).

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że stosowanie ocenianej technologii lekowej w miejsce placebo wiąże się z [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego równą [REDAKTOWANE] w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej terapii z wykorzystaniem leku refundowanego z grupy Epi-lo i w horyzoncie analizy równym trzy lata. [REDAKTOWANE] wyniku świadczy o [REDAKTOWANE] perspektywy płatnika publicznego stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do placebo.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego świadczą, iż stosowanie produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w

wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) jest [REDACTED] stosowanie placebo w analizowanym wskazaniu.

Z perspektywy płatnika publicznego inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastosowania retygabiny w miejsce placebo w horyzoncie czasowym trzech lat został określony na poziomie [REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do placebo, w horyzoncie czasowym trzech lat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy kosztów użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Kategoria wyniku	Retygabina (Trobalt®)	Placebo
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR; ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]
Korzyść monetarna netto, przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY równej 99 543 PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY; ICUR)	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalna korzyść monetarna netto, przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY równej 99 543 PLN	[REDACTED]	[REDACTED]

* wartość oznacza wysoką kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w odniesieniu do placebo tzn. ICUR jest niższy od PBB na jednego mieszkańca (por. rozdział 4.1.1.).

Podobnie, jak w przypadku perspektywy płatnika publicznego, wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne świadczą o tym, iż stosowanie produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), jest [REDACTED] odniesieniu do placebo.

Z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastosowania retygabiny w miejsce placebo w horyzoncie czasowym trzech lat, zostały określone na poziomie [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy społecznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki analizy kosztów użyteczności z perspektywy społecznej.

Kategoria wyniku	Retygabina (Trobal [®])	Placebo
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR; ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)		
Korzyść monetarna netto, przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY równej 99 543 PLN		
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY; ICUR)		
Inkrementalna korzyść monetarna netto, przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY równej 99 543 PLN		

* wartość oznacza wysoką kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w odniesieniu do placebo tzn. ICUR jest niższy od PBB na jednego mieszkańca (por. rozdział 4.1.1.).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy społecznej świadczą, iż, podobnie jak w przypadku perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, rozszerzenie dotychczasowego schematu leczenia o stosowanie produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), jest wysoce kosztowo-użyteczne w odniesieniu do dotychczasowego schematu leczenia.

Z perspektywy społecznej inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastosowania retygabiny w miejsce placebo w horyzoncie czasowym trzech lat, zostały określone na poziomie [REDACTED]

Wykazano, że stosowanie retygabiny w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce

lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) [REDACTED]
[REDACTED] z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych, w odniesieniu do stosowania placebo w analizowanym wskazaniu.

4.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

4.2.1. Analiza wrażliwości testująca wpływ na wnioskowanie zmiany zakresu aspektów modelowania skorelowanych z częstotliwością napadów padaczkowych

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono wpływ częstotliwości napadów padaczkowych na:

- częstotliwość rozliczania świadczeń diagnostycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie $p < 0,0001$),
- charakter hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie $p = 0,0029$),
- częstotliwość wyjazdów karetki pogotowia do pacjenta z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie $p = 0,0010$),
- częstotliwość odbywania wizyt ambulatoryjnych przez pacjenta z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie $p = 0,1401$),
- częstotliwość hospitalizacji pacjenta z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie $p = 0,4867$),
- liczbę dni absencji pracowniczej wśród pacjentów z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie $p = 0,3632$) oraz
- liczbę dni absencji pracowniczej wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji (istotność wpływu ustalona na poziomie $p = 0,1960$).

Poniżej przedstawiono wybrane warianty analizy testujące wpływ uwzględnienia ww. zależności na wyniki niniejszej analizy.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 44. Aspekty modelowania skorelowane z częstotliwością napadów padaczkowych. × aspekt nieuwzględniony; ✓ aspekt uwzględniony .

L.p.	Wyniki wariantu ICUR [PLN/QALYG]			Założenia wariantu analizy, korelacja częstotliwości napadów padaczkowych z:						
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	Perspektywa społeczna	Charakterem hospitalizacji	Liczba hospitalizacji	Charakterem i liczbą badań diagnostycznych	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba wyjazdów karetki	Liczba dni nieobecności w pracy pacjenta	Liczba dni nieobecności w pracy opiekuna
1.*										
2.										
3.										
4.										
5.										
6.										
7.										
8.										
9.										
10.**										

4.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

L.p.	Wyniki wariantu ICUR [PLN/QALYG]			Założenia wariantu analizy, korelacja częstotliwości napadów padaczkowych z:						
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	Perspektywa społeczna	Charakterem hospitalizacji	Liczba hospitalizacji	Charakterem i liczbą badań diagnostycznych	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba wyjazdów karetki	Liczba dni nieobecności w pracy pacjenta	Liczba dni nieobecności w pracy opiekuna
11.***										
12.#										

* wariant analizy podstawowej; ** wariant analizy uwzględniający wyłącznie aspekty z istotnym statystycznie wpływem częstotliwości napadów padaczkowych.*** wariant uwzględniający wyłącznie aspekty określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną; # wariant uwzględniający wyłącznie aspekty określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 9 ośrodków medycznych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wyniki analizy wrażliwości świadczą, iż nawet przy braku uwzględnienia korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z użyciem wskazanych zasobów medycznych i z wykorzystaniem wskazanych zasobów ludzkich, stosowanie retygabiny w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), jest [REDAKTOWANE] z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do placebo w horyzoncie analizy trzech lat.

Przy założeniu braku wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na zużycie zasobów medycznych w Polsce oraz na liczbę dni absencji pracowniczej pacjenta lub jego opiekuna, inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego jakością wynikający z zastosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w miejsce placebo, w horyzoncie czasowym trzech lat wynosi:

- [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Realizacja wariantu analizy uwzględniającego wyłącznie istotne statystycznie zależności częstotliwości napadów padaczkowych z częstotliwością i charakterem rozliczanych świadczeń medycznych z rozpatrywanych zakresów również nie spowodowała zmiany wnioskovania w odniesieniu do analizy podstawowej. Analogicznie, w odniesieniu do analizy podstawowej, w ramach wspomnianego wariantu, wykazano, że oceniana technologia lekowa jest [REDAKTOWANE] odniesieniu do placebo.

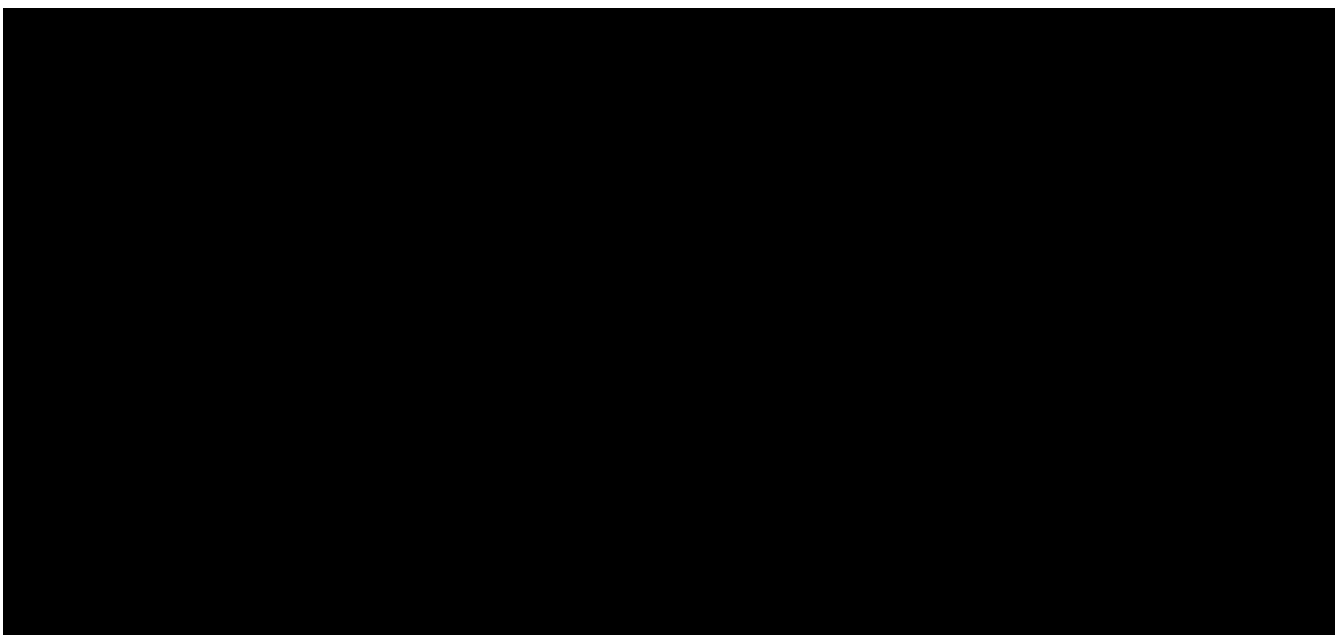
Przy uwzględnieniu wyłącznie istotnych statystycznie korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z częstotliwością i charakterem rozliczanych świadczeń medycznych, inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w miejsce placebo w horyzoncie czasowym trzech lat, został ustalony na poziomie [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego, [REDAKTOWANE] perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i [REDAKTOWANE] perspektywy społecznej.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że najwyższy wpływ na wnioskovanie ma [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] wśród pacjentów z analizowanej populacji.

[redacted] dorosłych pacjentów z padaczką 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).

4.2.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości testująca wpływ na wnioskowanie długości horyzontu czasowego analizy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości testującej wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wnioskowanie przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 4. Wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki niniejszej analizy.

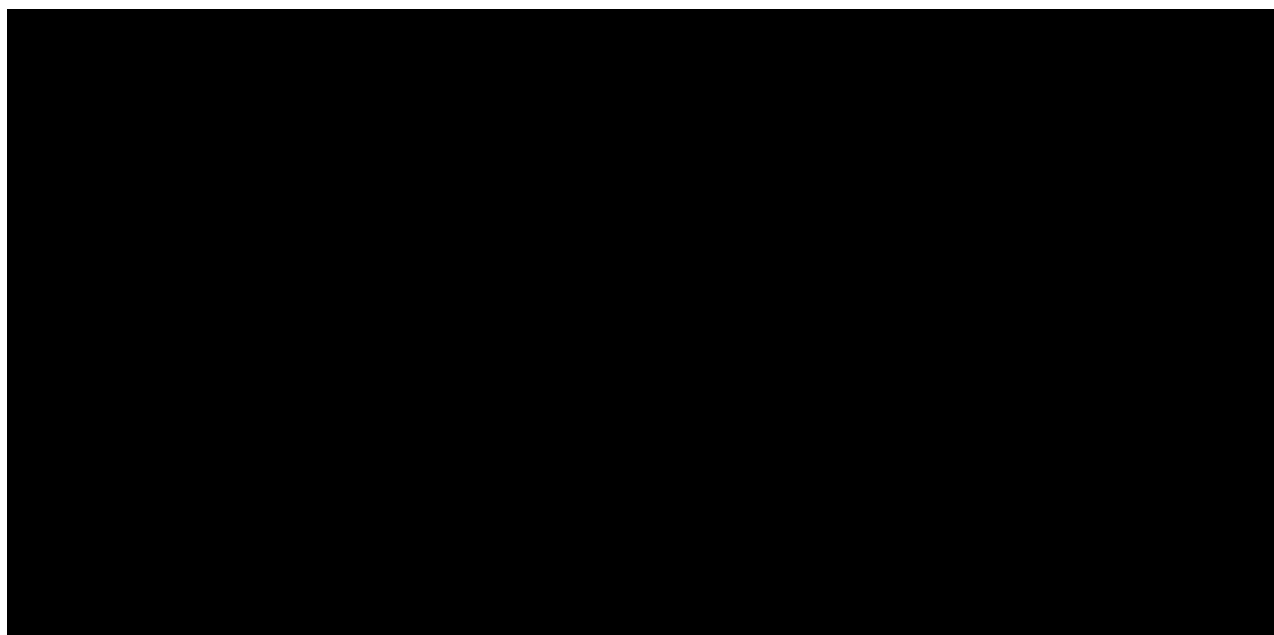
W ramach analizy wrażliwości zaobserwowano, że niezależnie od długości przyjętego horyzontu czasowego oceniana technologia lekowa jest [redacted] odniesieniu do placebo ze wszystkich uwzględnionych w opracowaniu perspektyw ekonomicznych.

Wykazano, że w 16-tygodniowym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu, wynikający z zastąpienia placebo ocenianym schematem terapeutycznym, wynosi: [redacted] N z perspektywy płatnika publicznego, [redacted] perspektywy płatnika za świadczenia medyczne [redacted] z perspektywy społecznej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

4.2.3. Dwukierunkowa analiza wrażliwości testująca wpływ na wnioskowanie zmiany wysokości stóp dyskontowanych

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości, testującej wpływ zmiany wysokości stóp dyskontowych dla efektów zdrowotnych i kosztów na wnioskowanie, przedstawiono na wykresie poniżej.

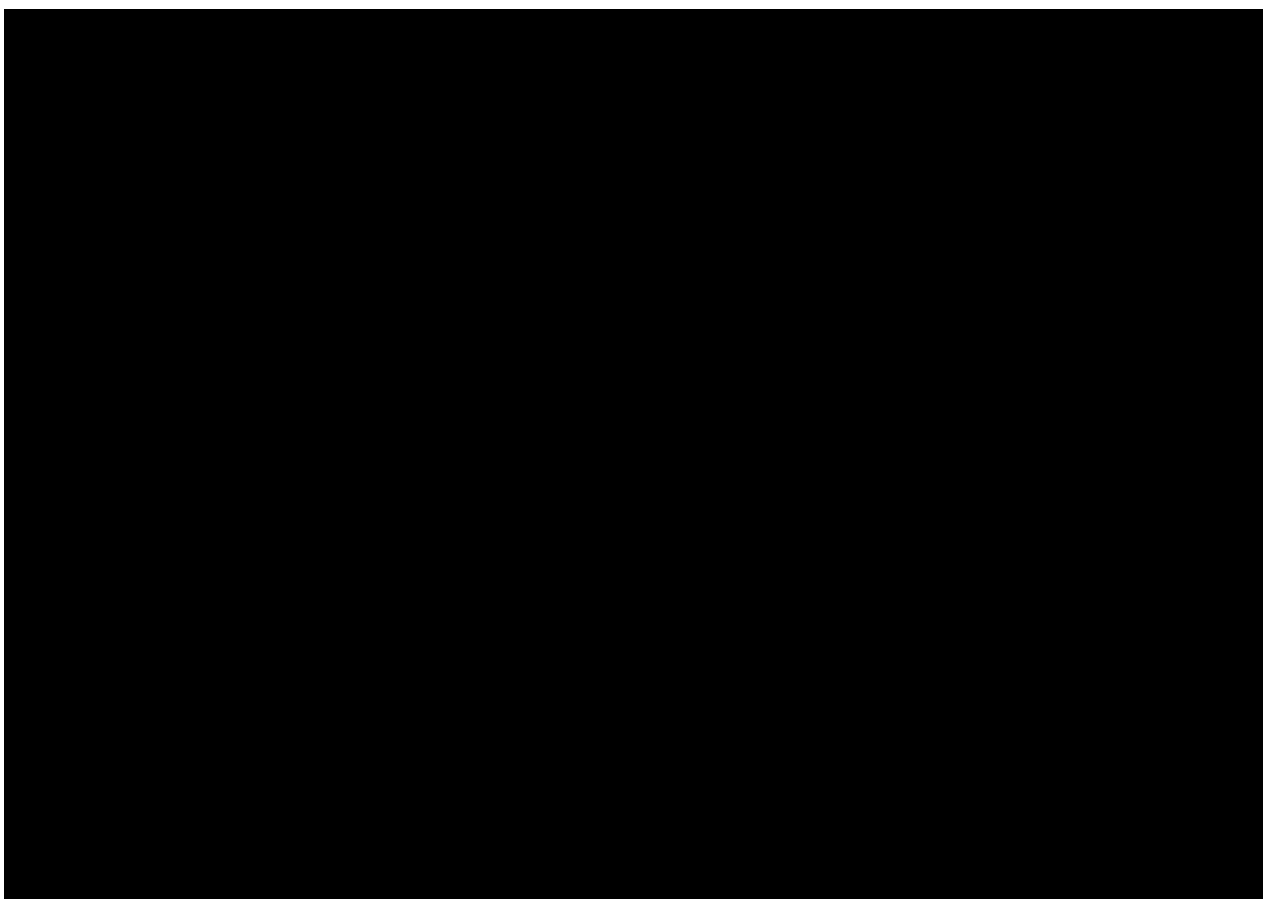


Wykres 5. Wpływ zmiany wysokości stopy dyskontowej dla efektów i stopy dyskontowej dla kosztów na wyniki niniejszej analizy.

W ramach analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnego wpływu wysokości stóp dyskontowych z zakresu od 0% do 5% na wyniki niniejszej analizy ekonomicznej.

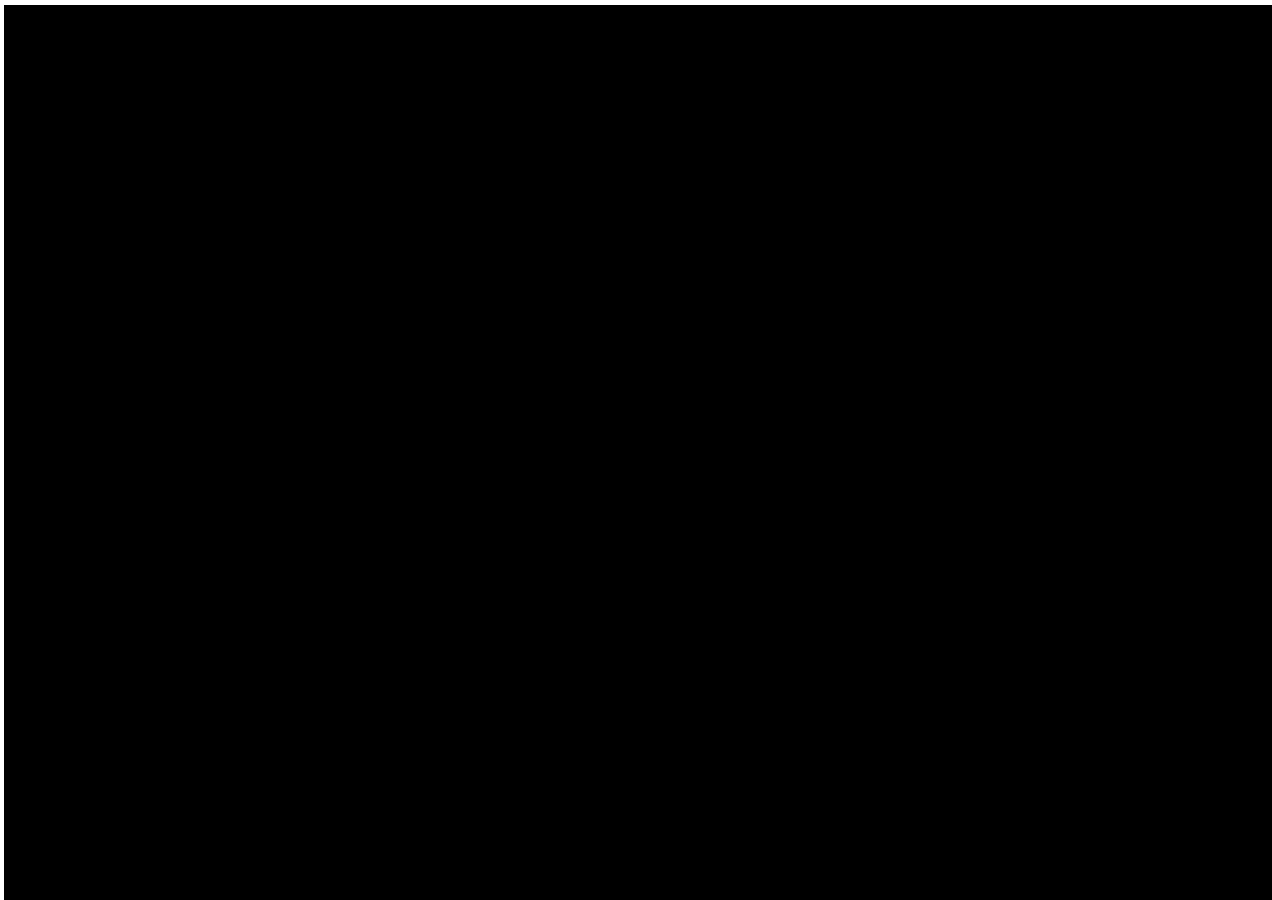
4.2.4. Wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza wartości skrajnych newralgicznych parametrów niepewnych

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych parametrów dotyczących efektywności klinicznej porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono na wykresach poniżej.

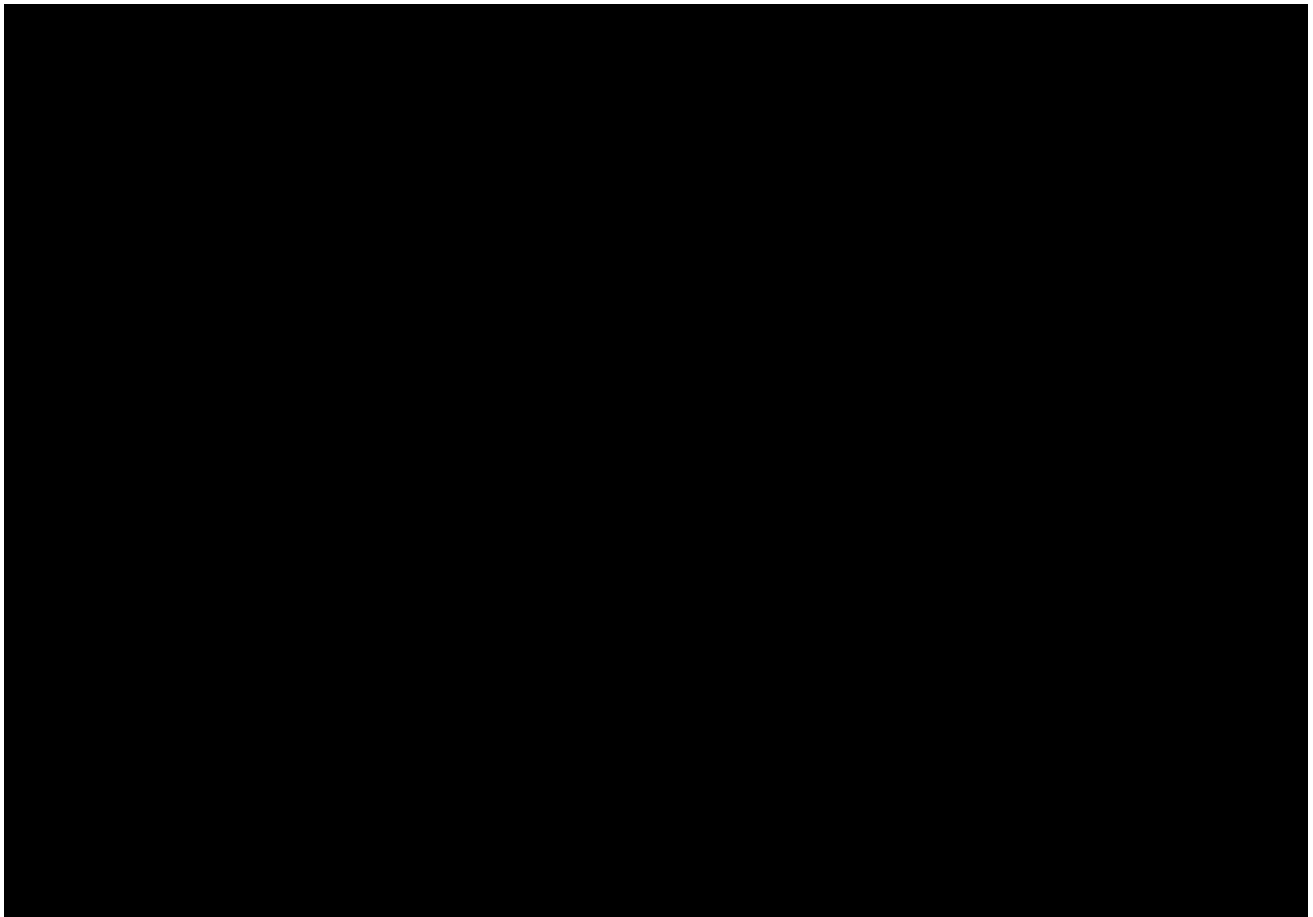


Wykres 6. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych parametrów określających skuteczność kliniczną porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia. Perspektywa płatnika publicznego.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



Wykres 7. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych parametrów określających skuteczność kliniczną porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia. Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne.



Wykres 8. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych parametrów określających skuteczność kliniczną porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia. Perspektywa społeczna.

Ustalono, że najwyższy wpływ na wyniki niniejszej analizy, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, mają parametry określające [REDACTED] z analizowanej populacji. Realizacja scenariusza pesymistycznego wartości tych parametrów spowodowała częściową zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (oceniana technologia lekowa okazała się [REDACTED] [REDACTED]).

Maksymalny zakres niepewności inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności uwzględniający skrajne wartości parametrów dotyczących efektywności klinicznej porównywanych interwencji oraz parametrów dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji w horyzoncie trzech lat wyniósł:

- [REDACTED] PLN z perspektywy płatnika publicznego,
- [REDACTED] perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz
- [REDACTED] z perspektywy społecznej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazały, że niezależnie od przyjętych wartości parametrów dotyczących efektywności klinicznej porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia pacjentów z analizowanej populacji, stosowanie retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej trzech nieskutecznych próbach leczenia (lekami refundowanymi w padaczce oraz co najmniej jednym lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie), jest [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne czy perspektywy społecznej w odniesieniu do placebo i w horyzoncie czasowym trzech lat.

4.2.5. Analiza wrażliwości testująca wpływ na wnioskowanie zmiany źródeł informacji dotyczących wartości kluczowych parametrów niepewnych i metod modelowania

Ocenę wpływu wykorzystania innych niż w ramach analizy podstawowej informacji do oceny wartości kluczowych parametrów niepewnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości testującej wpływ na wnioskowanie zmiany źródła informacji wykorzystywanych w analizie.

Parametr(y) - źródło informacji rozpatrywane w ramach analizy wrażliwości i/albo metoda modelowania	Wyniki							Wnioski Oceniana interwencja:
	QALYG	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne		Perspektywa społeczna		
		KI	ICUR	KI	ICUR	KI	ICUR	
Wyniki analizy podstawowej								
Wysokość DDD dla retygabiny ustalona na poziomie 750 mg (zamiast 900 mg)								

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr(y) - źródło informacji rozpatrywane w ramach analizy wrażliwości i/albo metoda modelowania	Wyniki							
	QALYG	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne		Perspektywa społeczna		Wnioski Oceniana interwencja:
		KI	ICUR	KI	ICUR	KI	ICUR	
Ocena odpowiedzi pacjentów na retygabinę: wyniki meta-regresji badań klinicznych [58], [59] uwzględniającej pacjentów z Polski (zamiast wyników meta-regresji badań [58], [59], [60] uwzględniającej wszystkich pacjentów)								

Parametr(y) - źródło informacji rozpatrywane w ramach analizy wrażliwości i/albo metoda modelowania	Wyniki							Wnioski Oceniana interwencja:
	QALYG	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne		Perspektywa społeczna		
		KI	ICUR	KI	ICUR	KI	ICUR	
Charakter danych wykorzystanych przy ocenie częstotliwości napadów padaczkowych - metaanaliza badań klinicznych [58], [59], [60] (zamiast wyników badania kwestionariuszowego)								
Charakter danych wykorzystanych przy ocenie częstotliwości napadów padaczkowych – metaanaliza badań klinicznych [58], [59] dla subpopulacji polskich pacjentów (zamiast wyników badania kwestionariuszowego)								

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr(y) - źródło informacji rozpatrywane w ramach analizy wrażliwości i/albo metoda modelowania	Wyniki							
	QALYG	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne		Perspektywa społeczna		Wnioski Oceniana interwencja:
		KI	ICUR	KI	ICUR	KI	ICUR	
Charakter danych wykorzystanych przy charakterystyki pacjentów (wiek, płeć, itd.) – agregacja charakterystyki pacjentów polskich włączonych do badań klinicznych [58], [59] (zamiast wyniki badań kwestionariuszowych wśród pacjentów i/albo wśród ekspertów klinicznych)								

4.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Parametr(y) - źródło informacji rozpatrywane w ramach analizy wrażliwości i/albo metoda modelowania	Wyniki							
	QALYG	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne		Perspektywa społeczna		Wnioski Oceniana interwencja:
		KI	ICUR	KI	ICUR	KI	ICUR	
Uwzględniony efekt kliniczny dawek retygabiny niższych od przebadanych (<600 mg/d) [58], [59], [60]								
Modelowanie populacyjne zamiast modelowania kohortowego *								

* w ramach wariantu analizy wrażliwości oceniono zasadność ekonomiczną stosowania retygabiny wśród wszystkich pacjentów u których prawdopodobnie będzie stosowana – uwzględniono modelowanie populacyjne zamiast modelowania kohortowego. Wielkość uwzględnionej populacji przedstawiono w raporcie z analizy wpływu na budżet [136].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testującej wpływ zmiany źródła informacji dotyczących wartości podstawowych parametrów niepewnych, wykazano stabilność wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej. Niezależnie od przyjętych założeń, stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu okazało się [REDACTED] każdej rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej w odniesieniu do stosowania placebo.

Na uwagę zasługuje fakt, że uwzględnienie do oceny skuteczności klinicznej zastosowania retygabiny w odniesieniu do placebo wyników badań klinicznych [58], [59] wyłącznie wśród pacjentów z Polski w horyzoncie czasowym trzech lat spowodowało:

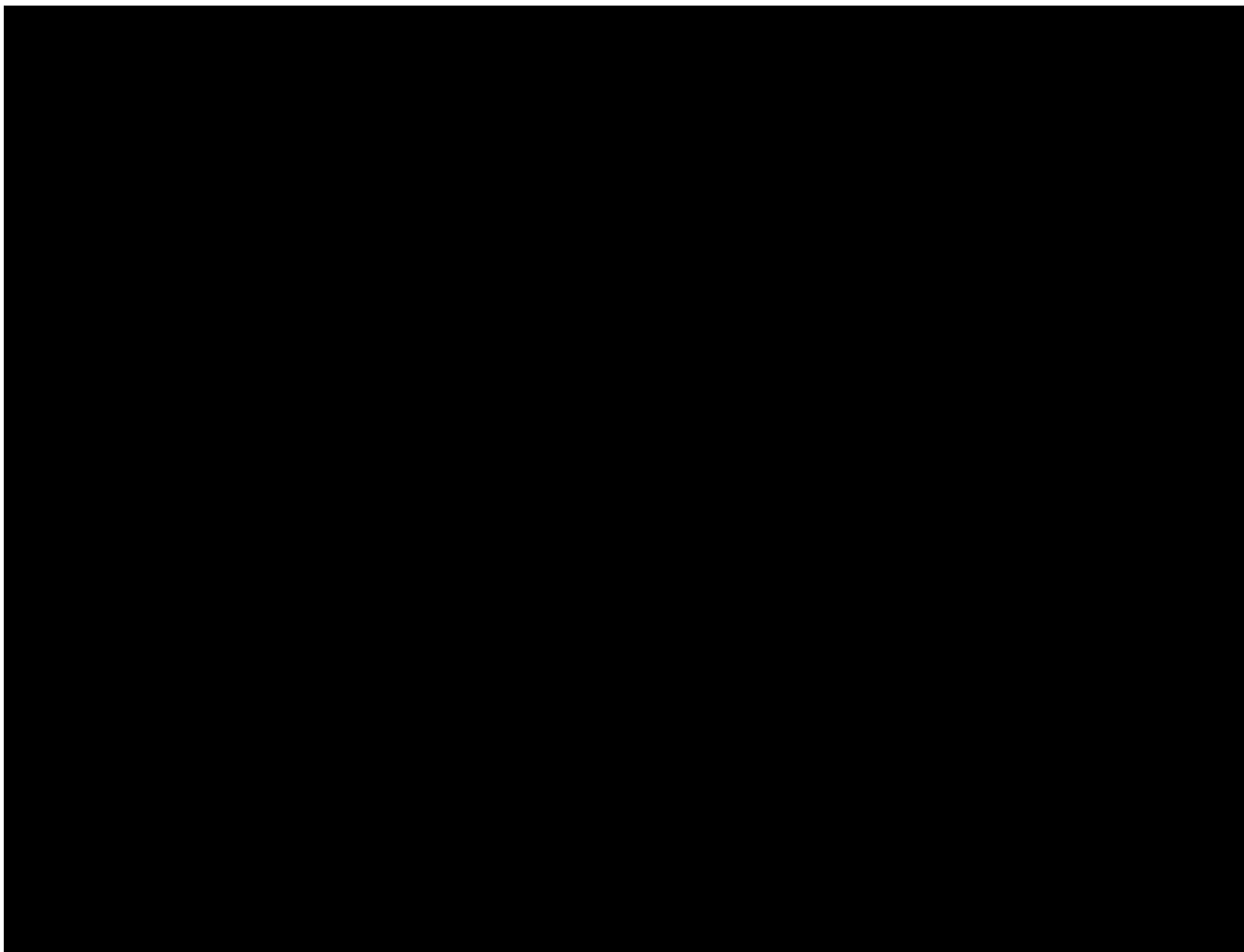
- [REDACTED] uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość, wynikających z zastąpienia placebo ocenianą technologią lekową [REDACTED]
- [REDACTED] krementalnych kosztów uzyskania roku życia skorygowanego o jakość, wynikających z zastosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w miejsce placebo [REDACTED] PLN/QALYG z perspektywy płatnika publicznego, z [REDACTED]/QALYG z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz z [REDACTED]/QALYG z perspektywy społecznej).

4.2.6. Progowa analiza wrażliwości dla cen zbytu netto analizowanych leków

Zgodnie z opublikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją [127], w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono progową analizę wrażliwości dla cen zbytu netto poszczególnych wariantów opakowań produktu Trobalt®.

Wyniki progowej analizy wrażliwości przedstawiono na wykresie poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w



Wykres 9. Analiza progowa cen zbytu netto leków Trobalt®.

Zaobserwowano, że cena zbytu netto poszczególnych wariantów opakowań produktu leczniczego Trobalt®, w celu wyrównania inkrementalnego kosztu uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu, wynikającego z zastąpienia placebo przez ocenianą technologię lekową z progiem kosztowej-
użyteczności ustalonym w warunkach polskich na poziomie 99 543 PLN, [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Oznacza to, że stosowanie retygabiny w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w horyzoncie trzech lat [REDACTED]

██████████ ze wskazanej perspektywy ekonomicznej w odniesieniu do placebo, jeżeli ██████████
 ██████████ szczególnych wariantów opakowań produktu leczniczego Trobalt® nie przekroczą
 wartości z tabeli poniżej.

Tabela 46. Progowe ceny zbytu netto leków Trobalt®.

Wariant opakowania Trobalt®	Progowa cena zbytu netto		
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	Perspektywa społeczna
Trobalt Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	██████████	██████████	██████████
Trobalt 50 mg x 84 tab.			
Trobalt 50 mg x 21 tab.			
Trobalt 100 mg x 84 tab.			
Trobalt 200 mg x 84 tab.			
Trobalt 300 mg x 84 tab.			
Trobalt 400 mg x 84 tab.			

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

4.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i analizy wartości uzyskanych informacji

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy, uwzględniającej zakres niepewności wszystkich parametrów niepewnych zidentyfikowanych w opracowaniu (por. rozdział 3.5.) przedstawiono w tabelach i na wykresach poniżej.

Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – zakres niepewności inkrementalnych zmian wartości parametrów.

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

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy potwierdziły wnioskowanie z analizy deterministycznej.

Estymacje punktowe wyników probabilistycznej analizy wrażliwości sugerują, że zastosowanie retygabiny w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był

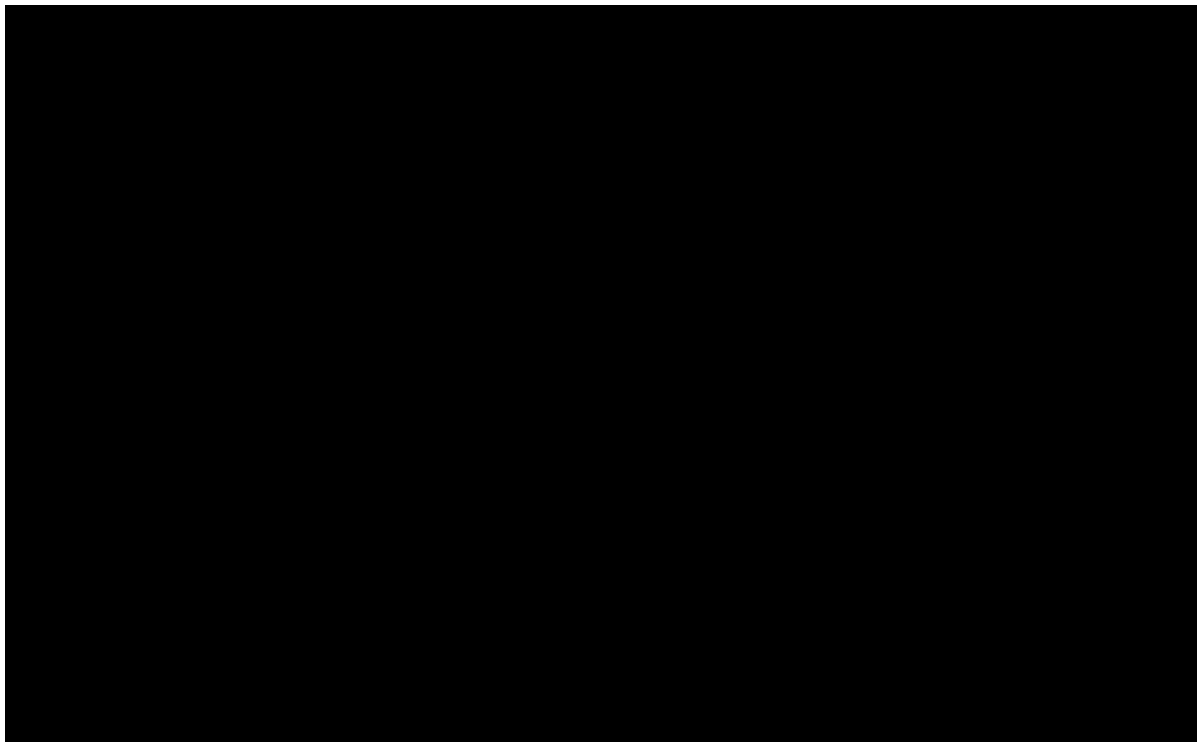
nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), jest bardziej efektywne klinicznie, ale wysoce kosztowo-użyteczne w odniesieniu do placebo, z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i w horyzoncie czasowym trzech lat.

Ocena zakresu niepewności otrzymanych wyników świadczy o tym, iż:

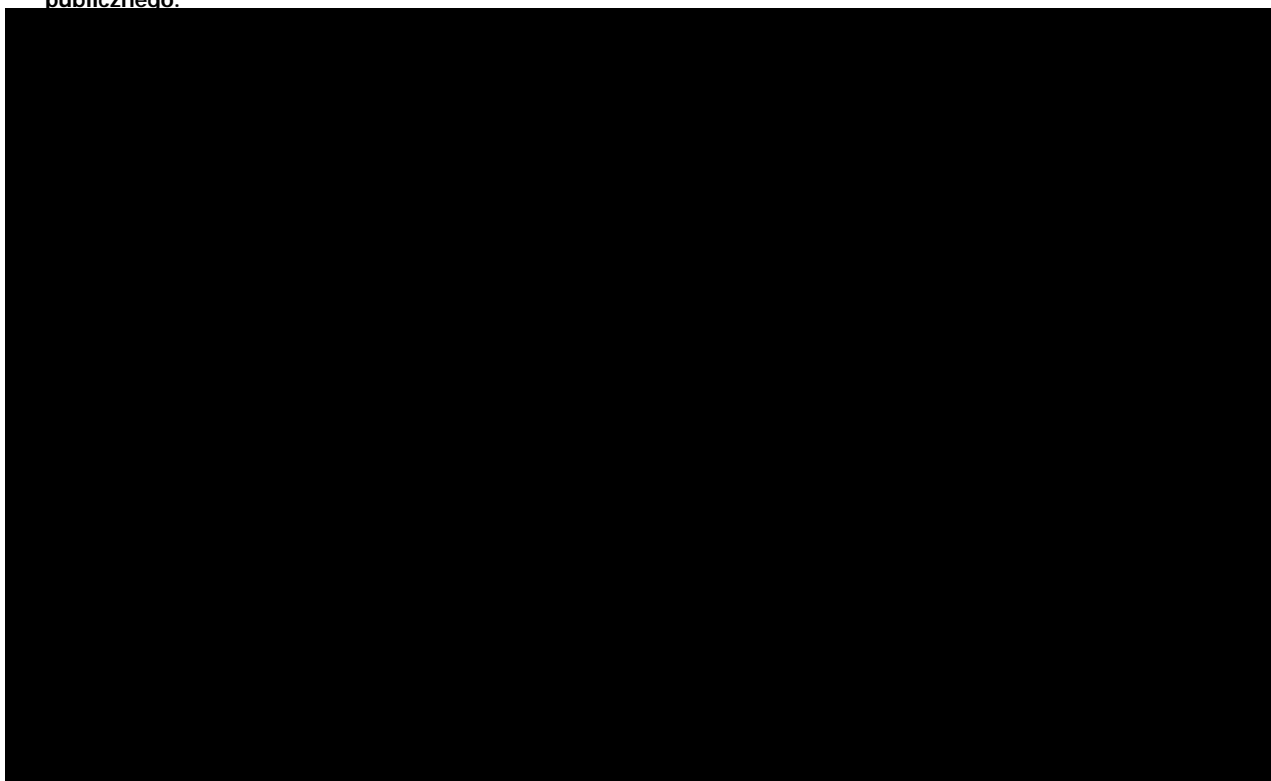
- dodatkowe efekty zdrowotne zastosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu zamiast placebo z dużym prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce klinicznej (tylko 2,5% dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną stosujących retygabinę zamiast placebo, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w horyzoncie czasowym trzech lat, będzie dotyczyć mniejsze niż [REDACTED] życia skorygowanego o jakość [REDACTED]. pacjentów będzie cechować przedłużenie życia skorygowanego o jakość z zakresu od [REDACTED]
- kosztowa-użyteczność z perspektywy płatnika publicznego stosowania ocenianej technologii lekowej zamiast placebo z bardzo wysokim prawdopodobieństwem będzie obserwowana w praktyce klinicznej (wykazano, że [REDACTED] dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną, stosujących retygabinę zamiast placebo, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w horyzoncie czasowym trzech lat, z perspektywy płatnika publicznego, będzie dotyczyć inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu niższy od [REDACTED] więc z wysoką pewnością niższy od proggu kosztowej-użyteczności, wynoszącego [REDACTED] za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu),
- kosztowa-użyteczność z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania ocenianej technologii lekowej zamiast placebo z bardzo wysokim prawdopodobieństwem będzie obserwowana w praktyce klinicznej (wykazano, że [REDACTED] pacjentów z padaczką lekooporną stosujących retygabinę zamiast placebo, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w horyzoncie czasowym trzech lat, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, będzie dotyczyć inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu niższy od [REDACTED] PLN) oraz
- kosztowa-użyteczność z perspektywy społecznej stosowania ocenianej technologii lekowej zamiast placebo z bardzo wysokim prawdopodobieństwem będzie obserwowana w praktyce klinicznej (wykazano, że [REDACTED] pacjentów z padaczką lekooporną stosujących retygabinę zamiast placebo, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w horyzoncie czasowym trzech lat, z perspektywy społecznej, będzie dotyczyć inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu niższy od [REDACTED]

Poniżej przedstawiono wykresy punktowe dla wyników probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzające poczynione powyżej obserwacje.

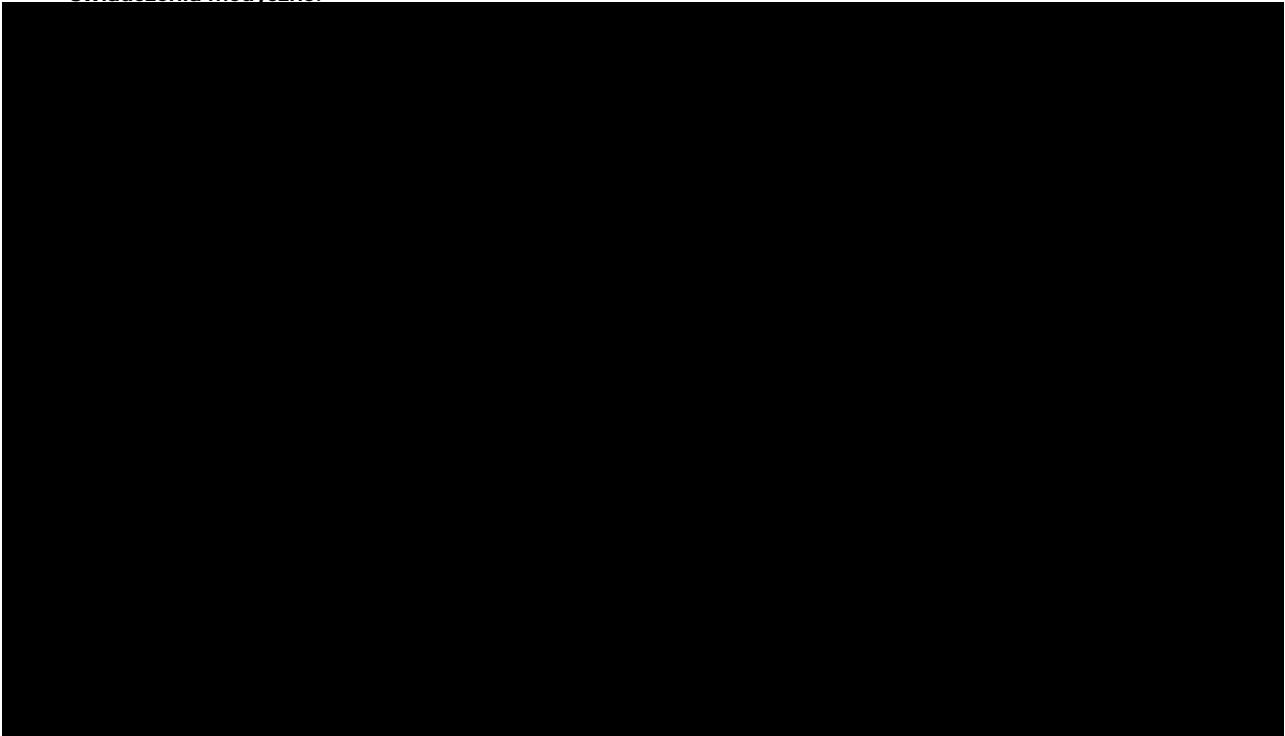
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



Wykres 10. Wykres punktowy wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.



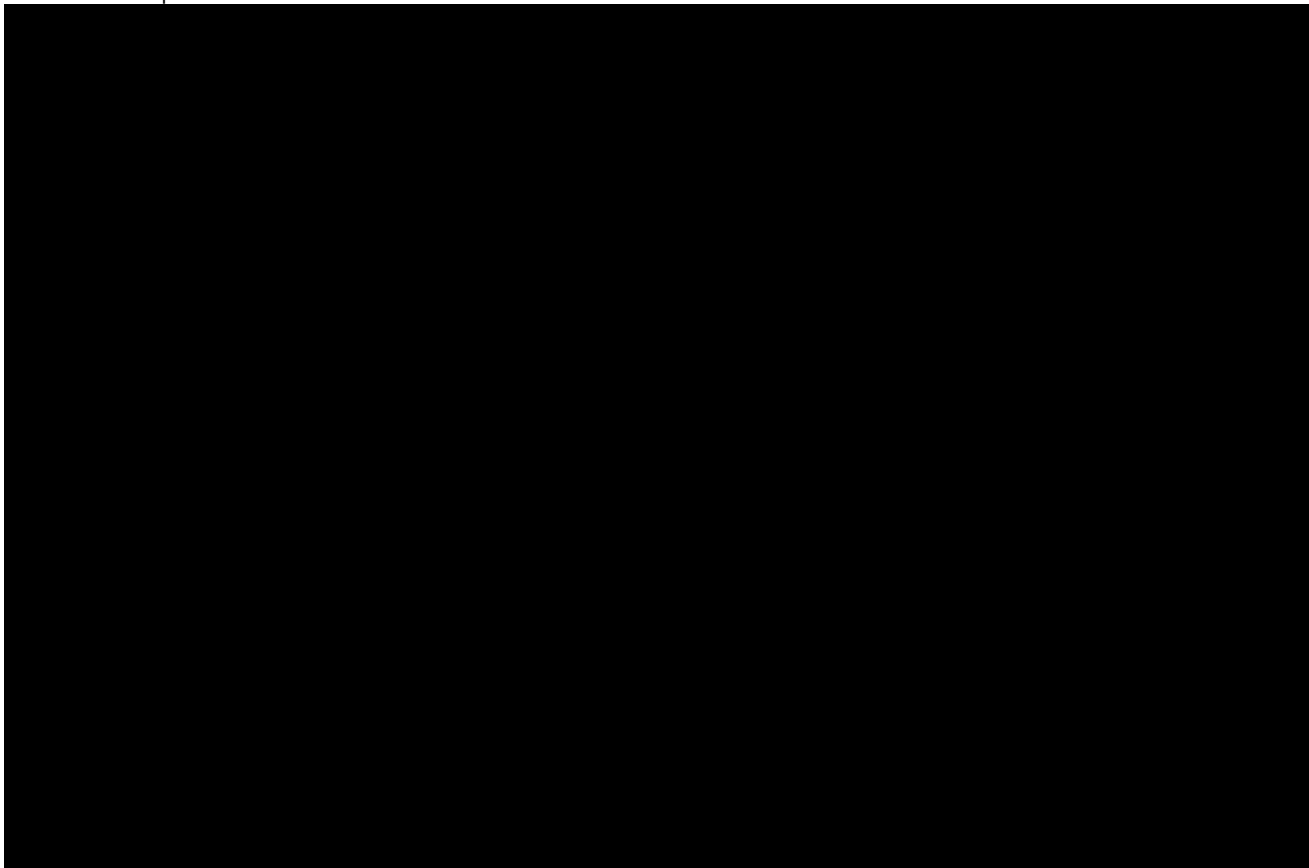
Wykres 11. Wykres punktowy wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.



Wykres 12. Wykres punktowy wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej.

Krzywe akceptowalności kosztowej-użyteczności przedstawiono na wykresie poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



Wykres 13. Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności.

Dokładne oszacowania prawdopodobieństw wystąpienia analizowanych zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwa wystąpienia wskazanych zdarzeń.

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	Perspektywa społeczna
Prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie retygabiny wśród pacjentów z analizowanej populacji jest kosztowo-użyteczne ze wskazanej perspektywy w odniesieniu do stosowania placebo			
Prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie retygabiny wśród pacjentów z analizowanej populacji dominuje ze wskazanej perspektywy nad stosowaniem placebo			
Prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie retygabiny jest bardziej efektywne od stosowania placebo			

W ramach analizy probabilistycznej określono, że stosowanie produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), wiąże się z:

- prawdopodobieństwem kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej wynoszącym odpowiednio [redacted] odniesieniu do stosowania placebo i przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności ustalonym na poziomie 99 543 PLN za zyskany rok życia skorygowany o jakość,
- prawdopodobieństwem dominacji nad placebo z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej wynoszącym odpowiednio [redacted]
- prawdopodobieństwem wyższej skuteczności praktycznej w odniesieniu do placebo równym [redacted]

w horyzoncie czasowym analizy ustalonym na poziomie trzech lat.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie ocenianej interwencji z [REDAKTOWANO] prawdopodobieństwem jest [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] w odniesieniu do placebo oraz [REDAKTOWANO] w odniesieniu do placebo w horyzoncie czasowym trzech lat z każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Wyniki analizy probabilistycznej świadczą o [REDAKTOWANO] stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych, a więc również [REDAKTOWANO] wpisania produktu leczniczego Trobalt® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W celu potwierdzenia wnioskowania z przeprowadzonej analizy probabilistycznej przeprowadzono analizę wartości uzyskanych informacji, w ramach której określono oczekiwaną wartość perfekcyjnej informacji (ang. *expected value of perfect information*; EVPI) w przypadku wskazania poszczególnych interwencji jako optymalnych strategii leczenia dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

Przedstawiony powyżej schemat postępowania pozwolił określić koszt ponoszony z wybranej perspektywy ekonomicznej w celu wyeliminowania prawdopodobieństwa błędnej decyzji dotyczącej wyboru optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu (por. tabela poniżej).

Tabela 49. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji pierwszego rzędu.

	Płatnik publiczny	Płatnik za świadczenia medyczne	Spółeczeństwo
Oczekiwana wartość perfekcyjnej informacji (EVPI) świadczącej o zasadności zastosowania <u>retygabiny zamiast placebo</u>	[Redacted]		
Oczekiwana wartość perfekcyjnej informacji (EVPI) świadczącej o zasadności zastosowania <u>placebo zamiast retygabiny</u>			
Przybliżona wartość utraconych korzyści monetarnych netto wynikających z aktualnej strategii postępowania (brak finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych)			

[Redacted] błędnej decyzji (EVPI) świadczy, iż z przeanalizowanych strategii postępowania, najodpowiedniejszą [Redacted]

Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji świadczą, że płatnik publiczny, płatnik za świadczenia medyczne oraz społeczeństwo muszą ponieść koszt odpowiednio [Redacted] przeliczeniu na jednego pacjenta w celu wyeliminowania niepewności dotyczącej potwierdzenia, że stosowanie ocenianej technologii lekowej jest [Redacted]

Wybór stosowania placebo jako optymalnej strategii leczenia pacjentów z analizowanej populacji (czyli podjęcie decyzji dotyczącej braku współfinansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych) wiąże się z [Redacted] nakładów finansowych płatnika publicznego, [Redacted] finansowych płatnika za świadczenia medyczne [Redacted] nakładów finansowych społeczeństwa w celu wyeliminowania niepewności dotyczącej podjętej decyzji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Kontynuacja aktualnej strategii (brak współfinansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych) wiąże się z [REDAKTOWANE] na poziomie [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego, [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i [REDAKTOWANE] z perspektywy społecznej, w przeliczeniu na jednego pacjenta, u którego oceniana technologia lekowa miałaby zastosowanie i w horyzoncie trzech lat.

5. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania retygabiny z lakozamidem

5.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego i płatnika za świadczenia medyczne stosowania retygabiny i lakozamidu w analizowanym wskazaniu w horyzoncie czasowym jednego roku przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 50. Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania retygabiny i lakozamidu w III linii leczenia przeciwpadaczkowego.

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

5.1. Wyniki analizy podstawowej

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów świadczą, że stosowanie współfinansowanego ze środków publicznych, na zasadach proponowanych przez firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., produktu leczniczego Trobalt® w miejsce nier refundowanego lakozamidu (wariant 1. analizy) jest [REDAKTOWANE] perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w horyzoncie jednego roku [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE] w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD) oraz
- [REDAKTOWANE] porównania dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu.

Symulacja refundacji leków Vimpat® przy uwzględnieniu ich cen zbytu netto [REDAKTOWANE] wykazała, że, niezależnie od zasad refundacji retygabiny i lakozamidu (osobne grupy limitowe lub wspólna grupa limitowa), stosowanie retygabiny w III rzucie leczenia analizowanych pacjentów jest [REDAKTOWANE]

Wyniki wariantu 2. analizy minimalizacji kosztów świadczą, że stosowanie współfinansowanego ze środków publicznych, na zasadach proponowanych przez firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., produktu leczniczego Trobalt® w miejsce refundowanego w ramach osobnej grupy limitowej lakozamidu jest [REDAKTOWANE] płatnika publicznego w horyzoncie jednego roku [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE] w przypadku uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakozamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD),
- [REDAKTOWANE] przypadku porównania dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu

oraz tańsze z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w horyzoncie jednego roku o:

- [REDAKTOWANE] w przypadku uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakozamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD),
- [REDAKTOWANE] przypadku porównania dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu.

Wyniki wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów świadczą, że stosowanie retygabiny w miejsce lakozamidu, przy założeniu ich refundacji w ramach wspólnej grupy limitowej, jest [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie jednego roku [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE] przypadku uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakozamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD),
-

- [REDACTED] przypadku porównania dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu oraz [REDACTED] płatnika za świadczenia medyczne w horyzoncie jednego roku [REDACTED]
- [REDACTED] w przypadku uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakozamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD),
- [REDACTED] przypadku porównania dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu.

Podsumowując, w ramach analizy podstawowej wykazano, że stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu jest [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne od stosowania lakozamidu przy [REDACTED]

5.2. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy podstawowej przedstawiono dwa warianty dawkowania retygabiny: na poziomie DDD i na poziomie dawki równoważnej dawce 300 mg/d lakozamidu, z uwzględnieniem całego zakresu niepewności określonej dawki równoważnej, skutkiem czego nie testowano wpływu zmiany wysokości dawki podtrzymującej na wnioski w ramach analizy wrażliwości.

5.2.1. Wariant 1. analizy minimalizacji kosztów

Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 1. analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant 1.

Wariant analizy	Różnica w kosztach przy uwzględnieniu dawkowania retygabiny na poziomie			
	Średniej dawki równoważnej	2,5% CrI dla dawki równoważnej	97,5% CrI dla dawki równoważnej	DDD
Analiza podstawowa				
Brak etapu miareczkowania dawki retygabiny i lakozamidu				
Punkt końcowy przy ocenie dawki równoważnej – redukcja $\geq 50\%$ napadów w populacji ITT-EMEA				
Punkt końcowy przy ocenie dawki równoważnej – ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych				

Na podstawie przedstawionych wyników analizy wrażliwości stwierdzono, że nie istnieją przesłanki do zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej. Stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu jest [redacted] stosowania nierefundowanego lakozamidu, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

5.2.2. Wariant 2. analizy minimalizacji kosztów

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu 2. analizy wpływu na budżet

Tabela 52. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wyników wariantu 2. analizy minimalizacji kosztów.

Wariant analizy	Perspektywa	Różnica w kosztach przy uwzględnieniu dawkowania retygabiny na poziomie			
		Średniej dawki równoważnej	2,5% CrI dla dawki równoważnej	97,5% CrI dla dawki równoważnej	DDD
podstawowa	NFZ				
	NFZ + pacjent				
Brak etapu miareczkowania dawki retygabiny i lakozamidu	NFZ				
	NFZ + pacjent				
Punkt końcowy przy ocenie dawki równoważnej – redukcja $\geq 50\%$ napadów w populacji ITT-EMEA	NFZ				
	NFZ + pacjent				
Punkt końcowy przy ocenie dawki równoważnej – ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych	NFZ				
	NFZ + pacjent				
Redukcja aktualnych cen zbytu netto o 30%*	NFZ				
	NFZ + pacjent				

* maksymalna redukcja cen zbytu netto w krajach gdzie lakozamid jest refundowany (por. rozdział 3.7.3.)

Na podstawie przedstawionych wyników analizy wrażliwości stwierdzono, że nie istnieją przesłanki do zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej. Stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu jest [REDAKTOWANE] stosowania refundowanego lakozamidu z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Mając na uwadze najwyższy wpływ wysokości redukcji aktualnych cen zbytu netto leków Vimpat® na wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono progową analizę wrażliwości. Wyniki progowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 53. Wyniki progowej analizy wrażliwości dla wysokości redukcji aktualnych cen zbytu netto leków Vimpat®. Wariant 2. analizy.

Perspektywa	Progowa redukcja aktualnych cen zbytu Vimpat® przy uwzględnieniu dawkowania retygabiny na poziomie:			
	Średniej dawki równoważnej	2,5% CrI dla dawki równoważnej	97,5% CrI dla dawki równoważnej	DDD
NFZ	[REDAKOWANE]			
NFZ + pacjent	[REDAKOWANE]			

Przeprowadzona progowa analiza wrażliwości wykazała, że przy współfinansowaniu ze środków publicznych retygabiny i lakozamidu w ramach osobnych grup limitowych, stosowanie produktu leczniczego Trobalt® będzie [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

- [REDAKOWANE] uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakozamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD),
- [REDAKOWANE] w przypadku ustalenia dawkowania retygabiny i lakozamidu na poziomie dawek równoważnych.

Określono, że przy ww. warunkach refundacji (osobne grupy limitowe), oceniana interwencja będzie

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

- [REDAKOWANE] przypadku uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakozamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD),
- [REDAKOWANE] przypadku ustalenia dawkowania retygabiny i lakozamidu na poziomie dawek równoważnych.

5.2.3. Wariant 3. analizy minimalizacji kosztów

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu 3. analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wyników wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów.

Wariant analizy	Perspektywa	Różnica w kosztach przy uwzględnieniu dawkowania retygabiny na poziomie			
		Średniej dawki równoważnej	2,5% CrI dla dawki równoważnej	97,5% CrI dla dawki równoważnej	DDD
podstawowa	NFZ				
	NFZ + pacjent				
Brak etapu miareczkowania dawki retygabiny i lakozamidu	NFZ				
	NFZ + pacjent				
Punkt końcowy przy ocenie dawki równoważnej – redukcja $\geq 50\%$ napadów w populacji ITT-EMEA	NFZ				
	NFZ + pacjent				
Punkt końcowy przy ocenie dawki równoważnej – ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych	NFZ				
	NFZ + pacjent				
Redukcja aktualnych cen zbytu netto o 30%*	NFZ				
	NFZ + pacjent				
5% udział retygabiny w grupie limitowej	NFZ				
	NFZ + pacjent				
95% udział retygabiny w grupie limitowej	NFZ				
	NFZ + pacjent				

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

* maksymalna redukcja cen zbytu netto w krajach gdzie lakozamidu jest refundowany (por. rozdział 3.7.3.).

Mając na uwadze najwyższy wpływ wysokości redukcji aktualnych cen zbytu netto leków Vimpat® oraz udziału retygabiny w grupie limitowej na wyniki analizy minimalizacji kosztów, przeprowadzono progową analizę wrażliwości. Wyniki progowej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wyniki progowej analizy wrażliwości dla wysokości redukcji aktualnych cen zbytu netto leków Vimpat®. Wariant 2. analizy.

Perspektywa	Progowa redukcja aktualnych cen zbytu Vimpat® przy uwzględnieniu dawkowania retygabiny na poziomie:			
	Średniej dawki równoważnej	2,5% CrI dla dawki równoważnej	97,5% CrI dla dawki równoważnej	DDD
NFZ + pacjent				

Przeprowadzona progowa analiza wrażliwości wykazała, że przy współfinansowaniu ze środków publicznych retygabiny i lakozamidu w ramach wspólnej grupy limitowej, stosowanie produktu leczniczego Trobalt® będzie [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

- [REDAKOWANE] w przypadku uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakozamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD),
- [REDAKOWANE] w przypadku ustalenia dawkowania retygabiny i lakozamidu na poziomie dawek równoważnych.

Ponieważ, z perspektywy płatnika publicznego, koszt stosowania leków uwzględnionych we wspólnej grupie limitowej, poza wysokością ceny zbytu netto, zależy od wyznaczonego limitu refundacji, w ramach progowej analizy wrażliwości uwzględniono obydwie ww. parametry niepewne. Wyniki progowej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 56. Dwukierunkowa analizy wrażliwości dla wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów. Dawkowanie retygabiny na poziomie DDD.

Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego [PLN]		Wysokość redukcji aktualnych cen zbytu leków Vimpat®									
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%
Udział retygabiny we wspólnej grupie limitowej retygabiny i lakozamidu	0%										
	10%										
	20%										
	30%										
	40%										
	50%										
	60%										
	70%										
	80%										
	90%										
	100%										

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 57. Dwukierunkowa analizy wrażliwości dla wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów. Dawkowanie retygabiny na poziomie średniej dawki równoważnej.

Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego [PLN]		Wysokość redukcji aktualnych cen zbytu leków Vimpat®									
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%
Udział retygabiny we wspólnej grupie limitowej retygabiny i lakozamidu	0%										
	10%										
	20%										
	30%										
	40%										
	50%										
	60%										
	70%										
	80%										
	90%										

Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego [PLN]	Wysokość redukcji aktualnych cen zbytu leków Vimpat®									
	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%
100%										

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 58. Dwukierunkowa analizy wrażliwości dla wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów. Dawkowanie retygabiny na poziomie 2,5% CrI dla dawki równoważnej.

Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego		Wysokość redukcji aktualnych cen zbytu leków Vimpat®									
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%
Udział retygabiny we wspólnej grupie limitowej retygabiny i lakozamidu	0%										
	10%										
	20%										
	30%										
	40%										
	50%										
	60%										
	70%										
	80%										
	90%										

Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego	Wysokość redukcji aktualnych cen zbytu leków Vimpat®									
	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%
100%										

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 59. Dwukierunkowa analizy wrażliwości dla wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów. Dawkowanie retygabiny na poziomie 97,5% CrI dla dawki równoważnej.

Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego		Wysokość redukcji aktualnych cen zbytu leków Vimpat®									
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%
Udział retygabiny we wspólnej grupie limitowej retygabiny i lakozamidu	0%										
	10%										
	20%										
	30%										
	40%										
	50%										
	60%										
	70%										
	80%										
	90%										

Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego	Wysokość redukcji aktualnych cen zbytu leków Vimpat®									
	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%
100%										

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Przeprowadzona analiza wrażliwości sugeruje, że stosowanie retygabiny w dawce 900 mg/d w analizowanym wskazaniu [REDAKTOWANE] perspektywy płatnika publicznego od stosowania lakozamidu w dawce 300 mg/d [REDAKTOWANE]

Po przekroczeniu ww. warunków progowych większość leków zawierających lakozamidu będzie [REDAKTOWANE]

W przypadku porównania retygabiny i lakozamidu, stosowanych w dawkach równoważnych, zaobserwowano, że przy [REDAKTOWANE]

6. Ograniczenia niniejszej analizy

Do ograniczeń niniejszego opracowania zaliczono brak wiarygodnych danych dotyczących efektywności klinicznej stosowania retygabiny wśród polskich pacjentów z analizowanej populacji.

Zarówno ocena wyników badań klinicznych [58], [59] dotycząca subpopulacji polskich pacjentów (por. rozdział 3.6.1.), jak i wyniki niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniającej efektywność stosowania retygabiny wśród tych pacjentów (por. rozdział 4.2.5.), sugerują wyższą korzyść kliniczną stosowania ocenianej technologii lekowej w warunkach polskich niż w przypadku jej zastosowania w innych warunkach. Powodem obserwowanej wyższej skuteczności retygabiny wśród polskich pacjentów może być brak dostępu do nowych technologii lekowych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej (np. zonisamidu, lakozamidu, eslikarbmazepiny), skutkiem czego, wśród polskich pacjentów występuje większa potrzeba zastosowania nowatorskiej pod względem mechanizmu działania technologii lekowej.

Jednakże niska liczebność grupy polskich pacjentów włączonych do badań [58], [59] oraz brak Polaków wśród pacjentów włączonych do badania [60] nie pozwoliła wiarygodnie ocenić, czy obserwowane trendy świadczące o wyższej odpowiedzi na leczenie retygabiną wśród pacjentów polskich będą odzwierciedlone w praktyce klinicznej i, tym samym, zostały pominięte w ramach niniejszej analizy ekonomicznej.

Kolejnym ograniczeniem są warunki badań klinicznych, często nieodzwierciedlające praktyki klinicznej (np. pod względem swobody w doborze dawki leku i występowania etapu wymuszonego miareczkowania). Wskazane ograniczenia zniwelowano uwzględnieniem wyników meta-regresji efektywności klinicznej retygabiny w zależności od wysokości jej dawki. Pozwoliło to przeprowadzić analizę uwzględniającą zużycie zasobów obserwowane w praktyce klinicznej, przy skuteczności analizowanych interwencji określonej na podstawie wyników badań klinicznych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

7. Walidacja wyników niniejszego opracowania

7.1. Walidacja wewnętrzna

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając zerowe i skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji. Testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych; nie zaobserwowano również istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji analizy probabilistycznej ($p > 0,05$). Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

7.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Collaboration*, EMBASE łącznie z MEDLINE, PubMed, *Centre for Reviews and Dissemination*, *NIHR Health Technology Assessment programme*, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja (ostatnia aktualizacja przeglądu została przeprowadzona w dniu 16 kwietnia 2012 roku).

Wyniki przeglądu wraz ze stosowanymi kwerendami przedstawiono w tabeli oraz na rysunkach poniżej.

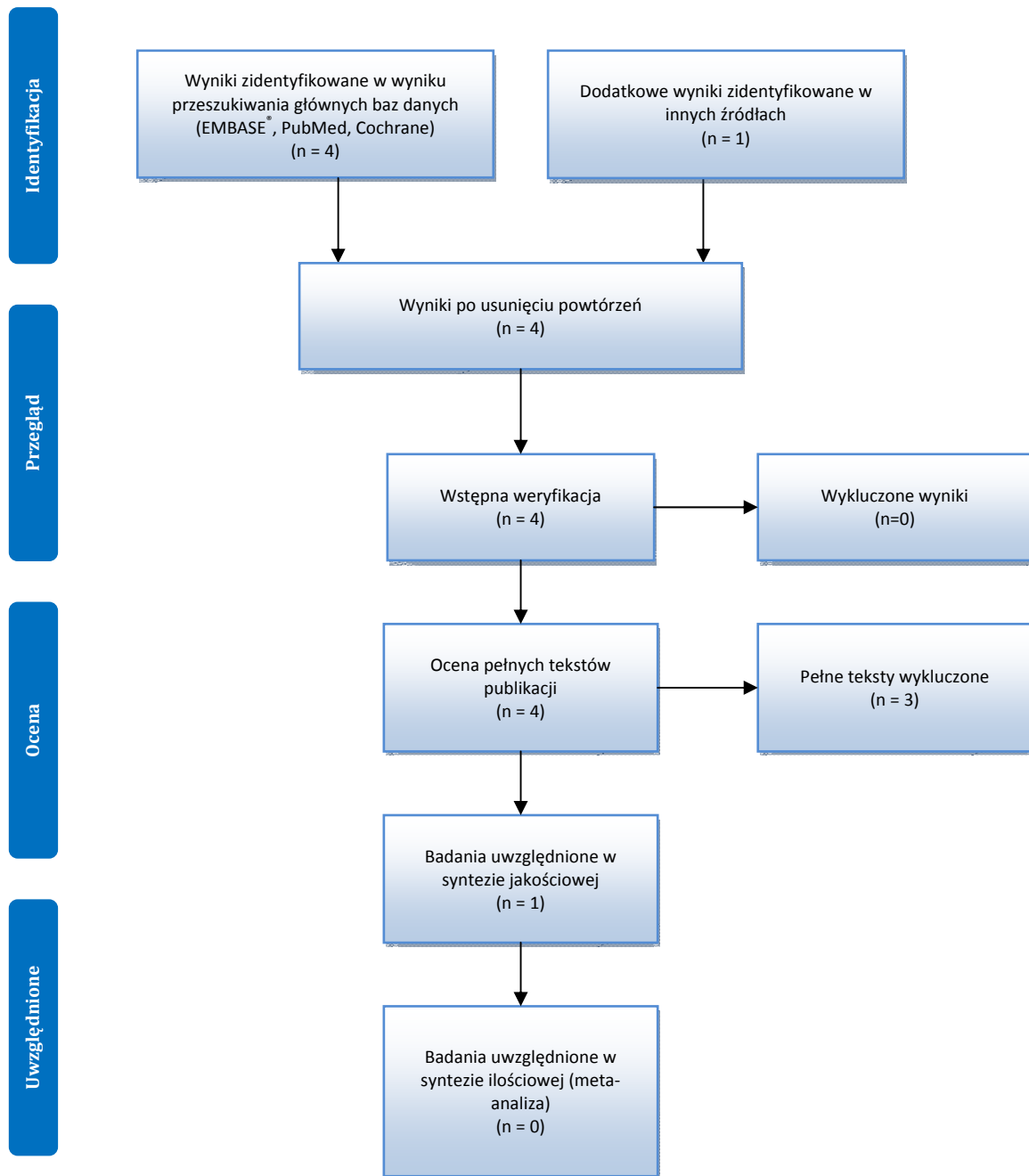
Tabela 60. Strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.

	Kwerendy	Wynik		
		Embase	Cochrane*	PubMed
#1	<i>D-23129 OR D 23129 OR ezogabine OR "N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamic acid ethyl ester" OR D 20443 OR D-20443 OR "ethyl N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)phenyl)carbamate hydrochloride" OR retigabine OR GKE-841 OR GW582892X</i>	566	3 + 1 + 29 + 0 + 2 + 0	235
#2	<i>epilepsy OR epilepsies OR epilepsia OR epileptic OR epileptic disorder OR epileptic disorders OR epileptic syndrome OR epileptic seizure OR epileptic seizures OR seizure disorder OR seizure disorders OR comitial disease OR single seizure OR single seizures OR convulsive disorder OR convulsive disorders OR convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies OR convulsion</i>	235 528	970 + 151 + 4130 + 49 + 98 + 92	154 591
#3	#1 AND #2	329	1 + 1 + 25 + 0 + 2 + 0	107
#4	cost OR cost-effectiveness OR cost-benefit OR cost-utility OR economic OR HTA OR health technology assessment OR cost-comparison OR cost-consequence OR cost-of-illness	13 818	4399 + 2540 + 18254 + 1220 + 10997 + 11720	736 012
#5	#2 AND #4	189	595 + 24 + 44 + 2 + 98 + 92	2 042
#6	#3 AND #4 #1 AND #5	0	0 + 0 + 0 + 0 + 2 + 0	2
Eliminacja powtórzeń między bazami:		4		
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych		1		
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:		1		

* przedstawiono wyniki w kolejności: *Cochrane Reviews + Other Reviews + Clinical Trials + Methods Studies + Technology Assessments + Economic Evaluations*.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Rysunek 4. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy. * pełnotekstową publikację [119] odnaleziono w trakcie przeszukania zasobów portalu *NIHR Health Technology Assessment programme* (odnośnik z portalu *Cochrane Collaboration* dotyczył wyłącznie projektu dotyczącego tego badania).



Rysunek 5. Diagram przepływu informacji zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego baz danych przeprowadzonego przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy (PRISMA).

Wśród odnalezionych doniesień naukowych zidentyfikowanych do walidacji konwergencji wyników niniejszego modelowania tylko jedno dotyczyło porównania kosztów-użyteczności stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie [119].

Powody wykluczenia pozostałych doniesień naukowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 61. Powody wykluczenia doniesień naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych.

Baza danych lub portal internetowy	Doniesienie naukowe	Status wykorzystania w opracowaniu
Cochrane	Retigabine for partial onset epilepsy - refractory (Structured abstract) National Horizon Scanning Centre Original Author(s): National Horizon Scanning Centre 2009*	Wykluczone, brak oceny ekonomicznej stosowania retygabiny; przedstawiono tylko podstawowe założenia raportu HTA, wstępne wyniki i metodykę badań oceniających efektywność retygabiny w leczeniu padaczki
	Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation (Project record) Health Technology Assessment, 2011	
<i>NIHR Health Technology Assessment programme</i>	Craig D, Rice S, Paton F, Fox D, Woolcott N: Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011 [119]	<u>Włączone</u>
PubMed	Deal watch: GSK acquires rights to Valeant's anti-epileptic drug. Nat Rev Drug Discov. 2008 Nov;7(11):880-1.	Wykluczone, brak oceny ekonomicznej stosowania retygabiny; jest to biznesowa informacja dotycząca wspólnego patronatu firm: GSK i Valent nad dystrybucją retygabiny
	Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Epilepsy Res. 1999 Mar;34(1):1-41.	Wykluczone, brak oceny ekonomicznej stosowania retygabiny; opisano ustalenia z Konferencji <i>Fourth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs</i> z 1998 roku, w ramach którego dyskutowano o potencjalnym miejscu retygabiny w leczeniu padaczki

* www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1397/1902.03da72ac3dce3032b16452e29df7a720.pdf.

Dodatkowo, w ramach przeszukania baz danych odnaleziono cztery doniesienia naukowe, oceniające zasadność ekonomiczną zastosowania innych, dostępnych na polskim rynku substancji czynnych stosowanych w leczeniu wspomagającym padaczki odpornej na leczenie [70], [121], [122], [123].

Ponieważ żadna z ww. analiz ekonomicznych nie dotyczy ocenianej technologii lekowej, wyniki wspomnianych badań posłużyły wyłącznie do walidacji założeń niniejszego opracowania (por. rozdziały: 3.5. i 3.6.).

Walidacja konwergencji wyników niniejszej analizy ekonomicznej jest trudna do przeprowadzenia, ponieważ:

- w ramach niniejszej analizy ekonomicznej modelowano etap miareczkowania dawki analizowanych substancji czynnych, co nie zostało przeprowadzone w żadnym z odnalezionych doniesień naukowych [70], [119], [121], [122], [123],
- w ramach niniejszej analizy farmakoekonomicznej, opierając się na wynikach oceny heterogenności efektu zdrowotnego stosowania retygabiny w dawce z zakresu od 600 do 1200 mg/d oraz wynikach meta-regresji wskazujących istotną zależność obserwowanego wyniku zdrowotnego od wysokości dawki retygabiny, uwzględniono wpływ wysokości dawki stosowanego leku na obserwowane efekty zdrowotne, co nie zostało uwzględnione w żadnym z odnalezionych doniesień naukowych [70], [119], [121], [122], [123],
- nie odnaleziono badań ekonomicznych przeprowadzonych w warunkach polskich.

W ramach badania [119] będącego podstawą do wydania pozytywnej opinii NICE dotyczącej finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych [120], oceniono kosztową-użyteczność stosowania retygabiny w II rzucie leczenia dodanego wśród dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną w odniesieniu do stosowania: eslikarbazepiny, lakoamidu, pregabaliny, tiagabiny, zonisamidu i placebo (braku interwencji).

W ramach przeprowadzonej analizy [119] wykazano, że stosowanie retygabiny jest bardziej efektywne (o 0,021 QALY lub 0,019 QALY w zależności od wykorzystywanych informacji klinicznych)) oraz droższe (o 1 360 lub 1 194 GBP, czyli 6 936 lub 6 089 PLN) w odniesieniu do placebo w horyzoncie dwóch lat. Inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia placebo przez stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym dwóch lat, został ustalony na poziomie 66 334 GBP (około 338 tys. PLN) lub 62 608 GBP (około 319 tys. PLN), w zależności od wykorzystywanych informacji klinicznych.

W badaniu [119] wykazano, że stosowanie retygabiny jest tańsze o 91 GBP i bardziej skuteczne od lakoamidu o 0,007 QALY.

W ramach niniejszego opracowania wykazano, że stosowanie retygabiny jest wysoce kosztowo-użyteczne w odniesieniu do placebo z każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w horyzoncie trzech lat oraz tańsze w odniesieniu do stosowania lakoamidu. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Powodem potencjalnych rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy niniejszą analizą ekonomiczną a analizą ekonomiczną przeprowadzoną w warunkach brytyjskich [119] są przede wszystkim następujące aspekty:

- a) w ramach analizy [119] wykorzystano średnią skuteczność kliniczną retygabiny niezależnie od dawki jej zastosowania,
- b) w ramach analizy [119] nie uwzględniono miareczkowania dawki retygabiny,
- c) w ramach analizy [119] wykorzystano inne niż w niniejszym opracowaniu wartości jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (wykorzystano wyniki badania Selai et al., 2002 [72] bez uwzględnienia równie wiarygodnego drugiego źródła informacji dotyczących jakości życia - badania Messori et al., 1998 [73] lub wtórnej interpretacji jego wyników – badania Bolin K. et al. 2010 [71]),
- d) w ramach analizy [119] nie uwzględniono zależności zużycia zasobów medycznych od częstotliwości napadów padaczkowych (założono taki sam koszt opieki medycznej wśród pacjentów odpowiadających, jak i wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie lub rezygnujących z leczenia z powodu działań niepożądanych),
- e) w ramach analizy [119] uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej stosowania retygabiny i lakozamidu w analizowanym wskazaniu, podczas gdy w ramach niniejszej analizy założono brak istotnych różnic w efektywności porównywanych schematów leczenia.

ad a) i b)

Analizę ekonomiczną [119] oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, w ramach którego przeprowadzono analizę sieciową (wielolekowe porównanie) efektywności klinicznej wszystkich uwzględnionych opcji terapeutycznych z wykorzystaniem modelu efektu stałego (ang. *fixed effect*) i przy pominięciu wpływu wysokości dawki leku na efekt jego stosowania.

Przy ocenie efektów zdrowotnych zastosowania retygabiny wykorzystano wyniki badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną jej stosowania w dawkach z zakresu od 600 do 1200 mg/d [119].

Wyniki tak przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej zostały przypisane pacjentom stosującym retygabinę w dawkach z zakresu od 600 do 1000 mg/d, które zdaniem autorów [119] odzwierciedlają, pod względem dziennego zużycia tabletek, realny zakres dawkowania na etapie podtrzymującym wszystkich uwzględnionych w analizie [119] substancji czynnych.

Mając na uwadze wykazaną heterogenność badań klinicznych porównujących stosowanie retygabiny z placebo, a także wykazaną w ramach niniejszej analizy istotną zależność efektów zdrowotnych od wysokości dawki retygabiny (por. rozdział 3.6.1.), wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej w ramach opracowania [119] wydają się mało wiarygodne.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie odpowiedzi pacjentów z analizowanej populacji na kolejne dawki retygabiny w fazie miareczkowania. Przeprowadzone modelowanie pozwoliło zachować korelację dawki i efektu klinicznego obserwowanego w wyniku jej zastosowania (por. rozdziały: 3.5. i 3.6.1.).

ad c)

W ramach analizy [119] do oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano wyniki badania Selai et al., 2002 [72]. Nie wytłumaczono powodów braku równie wiarygodnego drugiego źródła informacji dotyczących jakości życia - badania Messori et al., 1998 [73] lub wtórnej interpretacji jego wyników – badania Bolin K. et al. 2010 [71].

W ramach niniejszej analizy, przy braku dowodów świadczących o wyższości jednego ze wskazanych źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji, wykorzystano średnie wartości parametrów określających jakość życia wskazanych w ramach ww. badań (por. rozdział 3.6.3.). Z jednej strony poprawiło to wpływ ocenianej technologii lekowej na jakość życia, ale również zwiększyło wiarygodność otrzymanych w ramach analizy wyników.

ad d)

W ramach analizy ekonomicznej [119] założono taki sam koszt opieki medycznej zarówno wśród pacjentów odpowiadających, jak i wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie lub rezygnujących z leczenia z powodu działań niepożądanych.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono, określoną na podstawie wyników badań kwestionariuszowych, korelację zużycia zasobów medycznych z częstotliwością napadów padaczkowych (por. rozdziały: 3.7. i 14.1.).

O obecności korelacji zużycia zasobów z częstotliwością napadów padaczkowych poza wynikami badań kwestionariuszowych świadczą również wyniki opublikowanych badań oceniających koszt opieki nad pacjentem z padaczką (por. [128]).

ad e)

Wykazana w ramach analizy ekonomicznej [119] dominacja retygabiny nad lakozamidem wynikała z uwzględnienia nieistotnej różnicy w skuteczności klinicznej pomiędzy ww. schematami leczenia.

W ramach niniejszego opracowania ocenę zasadności ekonomicznej stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do stosowania lakozamidu dokonano z uwzględnieniem

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

porównań pośrednich z wykorzystaniem modelu Buchera [52] oraz porównania pośredniego z wykorzystaniem meta-regresji.

Wyniki porównania pośredniego przedstawione w przeglądzie systematycznym [52] sugerują brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej stosowania retygabiny w dawce z zakresu 600 – 1200 mg/d, w odniesieniu do lakozamidu podawanego w analizowanym wskazaniu w dawce 200 lub 400 mg/d.

Na tej podstawie, w ramach niniejszego opracowania, nie uwzględniono efektów klinicznych zastosowania ww. opcji terapeutycznych – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Opierając się na wynikach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [52] należy stwierdzić, iż, obserwowana w ramach analizy ekonomicznej [119], różnica w efektywności praktycznej retygabiny i lakozamidu wynosząca 0,007 QALY z dużym prawdopodobieństwem nie będzie obserwowana w praktyce klinicznej.



Może to świadczyć, że wykazane w ramach badania [119] różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji odzwierciedlają te trendy.

Realizując potrzebę walidacji modelu decyzyjnego wykorzystanego w ramach niniejszego opracowania, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przy założeniach zbieżnych z założeniami analizy ekonomicznej [119], czyli:

- dwuletnim horyzoncie czasowym analizy,
- jakości życia określonej na podstawie wyników Wilby J. et al. 2005 [70] (przegląd badań z identyfikacją badania Selai CE. et al. [72]),
- perspektywie płatnika za świadczenia medyczne,
- braku uwzględnienia wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na zużycie zasobów medycznych (charakter i liczba hospitalizacji, charakter i liczba świadczeń diagnostycznych, liczba specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych, liczba wyjazdów karetki do pacjenta),
- 3,5% stopie dyskontowej dla efektów klinicznych i kosztów.

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności uwzględniających założenia wymienione powyżej wskazują, że zastosowanie retynabiny zamiast placebo wiąże się z:

- uzyskaniem [REDACTED] skorygowanych o jakość,
- kosztem inkrementalnym wynoszącym [REDACTED]
[REDACTED] o jakość wynoszącym [REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawione wyniki w dużej mierze zgodne są z wynikami analizy [119]. Rozbieżności dotyczą wyłącznie wysokości kosztu inkrementalnego zastosowania porównywanych interwencji, co prawdopodobnie jest wynikiem braku zachowania korelacji dawka – efekt w ramach badania [119] i/albo uwzględnienia wyższego kosztu jednostkowego ocenianej technologii lekowej.

Pomimo wykazanych różnic metodologicznych wykazano zbieżność wyników analizy [119] z wynikami niniejszej analizy ekonomicznej.

Mając powyższe aspekty na uwadze, a także wysoce prawdopodobny wpływ częstotliwości napadów padaczkowych na wysokość zużycia zasobów medycznych, należy stwierdzić, że przedstawione powyżej informacje potwierdzają wnioski otrzymane w ramach niniejszej analizy ekonomicznej: stosowanie produktu leczniczego Trobalt® w analizowanym wskazaniu [REDACTED] perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania placebo w warunkach polskich.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Mając na uwadze walidację zewnętrzną wyników niniejszej analizy, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia informacji epidemiologicznych/klinicznych mogących posłużyć do oceny wyników przeprowadzonego modelowania.

Nie odnaleziono żadnych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

8. Dyskusja

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

Retygabina zawarta w analizowanym produkcie leczniczym wpływa na działanie kanałów potasowych umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu; działa, utrzymując otwarte kanały potasowe. Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym.

W ramach niniejszej analizy oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w odniesieniu do placebo oraz w odniesieniu do stosowania lakozamidu (hipotetycznego komparatora który uzyskał pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji w analizowanym wskazaniu w 2012 roku [109]).

Oceniono, czy koszt stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu przy cenach leków Trobalt® proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., jest adekwatny do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i czy zasadne jest wpisanie ocenianej technologii lekowej do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy świadczą, że w horyzoncie trzech lat stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu jest [REDAKTOWANE] rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych. Ze wszystkich wskazanych perspektyw stosowanie ocenianej interwencji jest [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] ■ odniesieniu do placebo (dotychczas stosowanego schematu leczenia nieuwzględniającego zastosowania retygabiny).

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości świadczą, iż [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przy wynikach przeprowadzonych badań kwestionariuszowych (por. rozdział 14.1.), wynikach badań świadczących o występowaniu takich korelacji [128] lub wynikach badań świadczących o wyższym zużyciu zasobów medycznych wśród pacjentów z napadami padaczkowymi w odniesieniu do pacjentów bez napadów [129], [130], [131], [132] wspomniany aspekt nie powinien stanowić przedmiotu rozważań.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zaobserwowano, że zasadność ekonomiczna stosowania retygabiny w miejsce placebo w terapii wspomagającej dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej próbie leczenia z wykorzystaniem leków z grupy Epi-lo, [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] e [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują ponadto, że wśród [REDACTED] stosujących retygabinę zamiast placebo obserwowana [REDACTED] technologii lekowej nad komparatorem niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej.

Uwzględnione w opracowaniu źródła informacji z wysokim prawdopodobieństwem odzwierciedlają rzeczywiste zużycie zasobów wśród pacjentów z analizowanej populacji, co zostało potwierdzone w ramach przeprowadzonych odrębnie badań kwestionariuszowych: wśród ekspertów klinicznych i specjalisty ds. rozliczeń z NFZ oraz wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną.

Potwierdza to wiarygodność wniosków z niniejszej analizy ekonomicznej, nawet przy wykazanych ograniczeniach dotyczących dostępności danych klinicznych dotyczących skuteczności zastosowania retygabiny wśród polskich pacjentów (por. rozdział 6.).

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia), uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych stosowania retygabiny w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 62. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania retygabiny w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> • jedyny lek modyfikujący działanie kanałów potasowych umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu, • wymierna poprawa wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji, • wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych związanych z obniżoną jakością życia (napadów padaczkowych), • wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukuje ryzyko wystąpienia urazów powstałych w trakcie napadu padaczkowego), • poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia napadów padaczkowych może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana (zapobiega przedwczesnemu zgonowi podczas napadu padaczkowego), • ocenianą interwencję cechuje oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo [52], • ocenianą interwencję cechuje ją taka sama efektywność eksperymentalna jak stosowanie lakozamidu [52], • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED] • spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego, • możliwa poprawa wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji będąca rezultatem odrębnego mechanizmu działania retygabiny.
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED]

Parametr	Wartość
Szanse	<ul style="list-style-type: none">• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none">• nie zidentyfikowano

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

9. Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczą o tym, że stosowanie współfinansowanej ze środków publicznych retygabiny (Trobal[®]) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), przy warunkach refundacji proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., jest [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz z perspektywy społecznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów świadczą, że [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że oceniana interwencja spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. [125], tj.:

- wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych związanych z obniżoną jakością życia (napadów padaczkowych),
 - wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukuje ryzyko wystąpienia urazów powstałych w trakcie napadu padaczkowego),
 - poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia napadów padaczkowych może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana (zapobiega przedwczesnemu zgonowi podczas napadu padaczkowego),
-

- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo [52],
- cechuje ją taka sama skuteczność kliniczna w analizowanym wskazaniu jak stosowania lakozamidu który uzyskał pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej [109],

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

Na szczególną uwagę zasługuje, że retygabina jest pierwszym lekiem z klasy aktywatorów **kanału potasowego**, jaki jest wprowadzany do obrotu w Polsce i na Świecie. Rozszerzenie dostępu do jej stosowania może w znacznym stopniu poprawić wyniki zdrowotne wśród pacjentów z analizowanej populacji poprzez zwiększenie różnorodności dostępnych opcji terapeutycznych i, tym samym, poprawić możliwość korzystniejszego dostosowania schematu leczenia do indywidualnych potrzeb dorosłego pacjenta z padaczką oporną na leczenie.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

10. Bibliografia

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012).
 - [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
 - [3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
 - [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
 - [5] Orlewska E: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego przeprowadzania oceny ekonomicznej technologii medycznych, 2009. www.farmakoekonomika.pl/cms/images/stories/files/wytyczne_2009.pdf.
 - [6] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
 - [7] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
 - [8] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
 - [9] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
 - [10] Weinstein MC: Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. *Int J Technol Assess Health Care*. 1990;6(1):93-103.
 - [11] Cantor SB: Extended dominance, cost-effectiveness analysis and ethics: A quantitative assessment. *Med Decis Making* 1994; 14: 259–265.
 - [12] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
 - [13] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
 - [14] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
 - [15] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
 - [16] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
 - [17] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- [37] Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
 - [38] Zarządzenie Nr 74/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
 - [39] Zarządzenie Nr 90/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
 - [40] Zarządzenie Nr 73/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
 - [41] Zarządzenie Nr 52/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: rehabilitacja lecznicza.
 - [42] Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
 - [43] Zarządzenie Nr 56/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: zaopatrzenie w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami pomocniczymi.
 - [44] Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: opieka paliatywna i hospicyjna.
 - [45] Zarządzenie Nr 63/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: profilaktyczne programy zdrowotne.
 - [46] Zarządzenie Nr 66/2011/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: lecznictwo uzdrowiskowe.
 - [47] Zarządzenie Nr 65/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
 - [48] Zarządzenie Nr 83/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej.
 - [49] Zarządzenie Nr 71/2011/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ratownictwo medyczne.
-

- [50] Zarządzenie Nr 80/2009/DSM Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: pomoc doraźna i transport sanitarny.
- [51] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 20 kwietnia 2012).
- [52] Przeprowadzony przez ██████████ systematyczny badań klinicznych pod tytułem "Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako leku wspomagającego leczenie napadów częściowych (terapia add-on) u osób dorosłych z padaczką lekooporną." ██████████ (kwiecień 2012).
- [53] Ustawa z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy ocenach. Dziennik Ustaw nr 118. Poz. 989.
- [54] Trwanie życia w 2010 r., www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012).
- [55] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 5 października 2010 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2011 roku. Dz.U. 2010 nr 194 poz. 1288.
- [56] Miesięczne kursy walut, www.nbp.pl/kursy/archiwum/internet.xls (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012).
- [57] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- [58] Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R et al.: 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset. *Neurology*. 2007 Apr 10;68(15):1197-204 .
- [59] Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A et al.: RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1817-24 .
- [60] French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian et al.: On behalf of the RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 2011 Mar 30. [Epub ahead of print].
- [61] Valeant Pharmaceuticals North America. Advisory Committee Briefing Document. Ezogabine for Partial Seizures in Epilepsy (NDA - 022345). Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. 11.08.2010.
- [62] Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2010 r. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/-xbr/gus/PUBL_L_powierzchnia_ludnosc_teryt_2010.pdf (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012).
- [63] Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P: Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2224-33.
- [64] Tomik BJ: Trudności diagnostyczne dotyczące chorych na padaczkę — opis przypadku. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 2, 81–84.
- [65] Epilepsy In The Who European Region: Fostering Epilepsy Care in Europe. www.globalcampaignagainstepilepsy.org/library/epilepsy-in-the-who-fostering-epilepsy-care-in-europe (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012).
- [66] Charakterystyka produktu leczniczego Trobalt. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012).
- [67] Rakitin A, Liik M, Oun A, Haldre S: Mortality risk in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2010 Aug 18. [Epub ahead of print].
-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- [68] Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW: The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*. 2011 Feb;134(Pt 2):388-95.
 - [69] Sadatsafavi M, Najafzadeh M, Bansback M, Sizto M, Sun H, Lynd LD, Marra C: A novel method for the calculation of the expected value of partial perfect information. 30th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making Abstracts. (October 19-22, 2008). Philadelphia, USA. Available online at: <http://smdm.confex.com/smdm/2008pa/webprogram/Paper4378.html>.
 - [70] Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C et al.: Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9(15).
 - [71] Bolin K, Berggren F, Forsgren L: Lacosamide as treatment of epileptic seizures - cost utility results for Sweden. *Acta Neurol Scand*. 2010 Jun;121(6):406-12. Epub 2010 Mar 1.
 - [72] Selai CE, Trimble M, Price ML: Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. Presented at ISPOR Fifth Annual European Conference, 3–5 November 2002; Rotterdam.
 - [73] Messori A, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Trippoli S, Zaccara G: Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis., *Eur J Clin Pharmacol*,1998-Feb; 53(6):421-7.
 - [74] Barcs G, Walker EB, Elger CE et al.: Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000 Dec;41(12):1597-607.
 - [75] Matsuo F, Gay P, Madsen J et al.: Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia*. 1996; 37: 857-862.
 - [76] Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K et al.: Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Aug;60(4):507-15.
 - [77] [No authors listed] Gabapentin in partial epilepsy. UK Gabapentin Study Group. *Lancet*. 1990 May 12;335(8698):1114-7.
 - [78] Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 9 lutego 2012 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w czwartym kwartale 2011 r. M.P. 2012 nr 0 poz. 62.
 - [79] Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 19 grudnia 2002r. w sprawie wysokości oraz warunków ustalania należności przysługujących pracownikowi zatrudnionemu w państwowej lub samorządowej jednostce sfery budżetowej z tytułu podróży służbowej na obszarze kraju (Dz. U. z 2002r., Nr 236, poz. 1990 z późn. zm.).
 - [80] www.cennik-uslug.pl/transport/ceny-taksowki-osobowe (ostatnia aktualizacja: 27 stycznia 2012).
 - [81] Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al.: Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):236-42.
 - [82] Cramer JA, Arrigo C, Gauer L et al.: Short-term treatment with levetiracetam enhances health-related quality of life in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1999 40 Suppl 2 (98).
 - [83] Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B i wsp.: Dose–response effect of levetiracetam 1 000 and 2 000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Research*, 2002; 48:77-89.
-

- [84] Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D et al.: Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Study Group. *Epilepsia*. 2000 Sep;41(9):1179-86.
- [85] Shorvon S, Janz D, Loiseau P et al.: Efficacy and tolerability of ucb L059 add-on treatment in refractory patients with partial onset epileptic seizures. *Epilepsia* 1996 37 Suppl 5 (170).
- [86] Shorvon S, Otoul Ch, and Selak I: Efficacy and tolerability of levetiracetam (LEV) as add-on treatment in refractory epileptic patients with partial onset seizures: analysis of the crossover part of the European trial. *Epilepsia* 1999 40 Suppl 2 (248-9).
- [87] Privitera M, Fincham R, Penry J et al.: Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*. 1996; 46: 1678-1683.
- [88] Privitera M, Fincham R, Penry JK et al.: Dose-ranging trial with higher doses of topiramate in patients with resistant partial seizures. *Epilepsia*. 1995; 36: 33.
- [89] Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE et al.: Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*. 1996; 46: 1684-1690.
- [90] Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE et al.: Topiramate dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36: 33.
- [91] Dean C, Mosier M, Penry K: Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia*. 1999; 40: 74-82.
- [92] French JA, Mosier M, Walker S et al.: A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort. *Neurology*. 1996; 46: 54-61.
- [93] Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW et al.: Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology*. 1993; 43: 2501-2507.
- [94] Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern European Tiagabine Study Group. *Epilepsy Res*. 1998 Mar;30(1):31-40.
- [95] Brodie M and Lassen LC: Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of safety and efficacy of tiagabine administered three times daily as adjunctive treatment for partial seizures. *Epilepsia*. 1994, 35 (Suppl 7): 61.
- [96] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo, 2010.
- [97] Majkowski J, Korwin-Piotrowska T, Jędrzejczak J et al.: Charakterystyka napadów padaczkowych w Polsce w okresie od czerwca 2000 do maja 2001 r.: rodzaje i częstość występowania. *Badania wielośrodkowe*. *Epileptologia*, 2004, 12: 5-25.
- [98] Majkowski J, Kaciński M, Jędrzejczak J et al.: Leczenie farmakologiczne padaczki w Polsce w latach 2000-2001. Analiza wielośrodkowych prospektywnych badań 6195 chorych. *Epileptologia*, 2005, 13: 11-27.
- [99] Komunikat NFZ DGL z 11 stycznia 2011 roku dotyczący wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2011 r. www.nfz.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- [100] Jędrzejczak J: Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 2, 65–70.
- [101] Lunn DJ, Thomas A, Best N, and Spiegelhalter D: (2000) WinBUGS -- a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*, 10:325–337.
- [102] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r.
- [103] Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best N, Lunn D: *WinBUGS User Manual: Version 1.4*. Cambridge, UK: MRC Biostatistics Unit, 2001.
- [104] Uchwała Nr 5/2008/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 marca 2008 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2007 r.
- [105] Uchwała Nr 4/2009/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2009 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2008 r.
- [106] Uchwała Nr 3/2010/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2010 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2009 r.
- [107] Uchwała Nr 3/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2010 r.
- [108] Uchwała Nr 25/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2011 r.
- [109] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego. www.aotm.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 16 kwietnia 2012).
- [110] Charakterystyka produktu leczniczego Vimpat®. [www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/000863/WC500050338.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf) (ostatnia aktualizacja: 16 kwietnia 2012).
- [111] Thompson SG, Sharp SJ: Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med*. 1999 Oct 30;18(20):2693-708.
- [112] Higgins JPT, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statist.Med.* 2002; 21: 1539–1558.
- [113] Przeprowadzona przez ██████████ problemu decyzyjnego pod tytułem "Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia add-on) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)." ██████████ 2012).
- [114] Sobolewska A, Szyndler J, Turzyńska D et al.: Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2008; 17 (1): 53-60.
- [115] Błaszczak B: Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki. *Studia Medyczne* 2008; 11: 43–46.
-

- [116] Rejda K: Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6 (3): 131–136.
- [117] Tomik BJ: Trudności diagnostyczne dotyczące chorych na padaczkę — opis przypadku. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 2, 81–84.
- [118] Stuart A, Ord JK: *Kendall's Advanced Theory of Statistics* (6th edition). London: Edward Arnold 1994.
- [119] Craig D, Rice S, Paton F, Fox D, Woolcott N: Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. *A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011* <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2478.pdf> (ostatnia aktualizacja: 16 kwietnia 2012 roku).
- [120] Technology appraisals TA232. Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalization. <http://guidance.nice.org.uk/TA232> (ostatnia aktualizacja: 16 kwietnia 2012).
- [121] Beghi E, Atzeni L, Garattini L: Economic analysis of newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2008;22(10):861-75.
- [122] Simoens S: Pharmacoeconomics of anti-epileptic drugs as adjunctive therapy for refractory epilepsy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010 Jun;10(3):309-15.
- [123] Suh GH, Lee SK: Economic Evaluation of Add-on Levetiracetam for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy in Korea. *Psychiatry Investig*. 2009 Sep;6(3):185-93. Epub 2009 Jun 23.
- [124] Golub GH, Van Loan CF: *Matrix computations* (3rd ed.), Section 4.2, Johns Hopkins University Press. ISBN 0-8018-5414-8.
- [125] Ustawa z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy ocenach. *Dziennik Ustaw* nr 118. Poz. 989.
- [126] Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D: Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010 Jan;51(1):7-26. Epub 2009 Sep 10.
- [127] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. www.mz.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 16 kwietnia 2012).
- [128] Baker GA, Nashef L, van Hout BA: Current issues in the management of epilepsy: the impact of frequent seizures on cost of illness, quality of life, and mortality. *Epilepsia*. 1997;38 Suppl 1:S1-S8.
- [129] Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R, Hamer HM: Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(6):463-76.
- [130] Metcalfe A, Jetté N: Medical and employment-related costs of epilepsy in the USA. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010 Dec;10(6):645-7.
- [131] Jennum P, Gyllenberg J, Kjellberg J: The social and economic consequences of epilepsy: a controlled national study. *Epilepsia*. 2011 May;52(5):949-56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02946.x. Epub 2011 Jan 28.
- [132] Ivanova JI, Birnbaum HG, Kidolezi Y, Qiu Y, Mallett D, Caleo S: Direct and indirect costs associated with epileptic partial onset seizures among the privately insured in the United States. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):838-44. Epub 2009 Dec 7.
-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- [133] Quintas R, Alvarez AS, Koutsogeorgou E, Cerniauskaite M, Meucci P, Sattin D, Leonardi M, Raggi A. The Relationship Between Health-Related Quality-of-Life and Disability in Patients with Controlled Epilepsy: A Cross-Sectional Observational Study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012 Feb;91(13 Suppl 1):S31-8.
- [134] Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. www.aotm.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 22 stycznia 2012).
- [135] Faught E, Richman J, Martin R, Funkhouser E, Foushee R, Kratt P, Kim Y, Clements K, Cohen N, Adoboe D, Knowlton R, Pisu M. Incidence and prevalence of epilepsy among older US Medicare beneficiaries. *Neurology.* 2012 Jan 18. [Epub ahead of print]. Abstract only.
- [136] Przeprowadzona przez ██████████ wpływu na system ochrony zdrowia „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich”, ██████████ 2012 roku.
- [137] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.
- [138] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009. M.P. Nr 99, poz. 1003.
- [139] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 5 marca 2012 roku w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560> (ostatnia aktualizacja: 6 marca 2012 r.).
- [140] Protokół nr 3/2012 z posiedzenia Rady Konsultacyjnej w dniu 30 stycznia 2012 roku. http://aotm.gov.pl/assets/files/Rada/protokoly/2012_RK/Protokol_RK_3_2012.pdf (ostatnia aktualizacja: 17 kwietnia 2012 r.).
- [141] Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta regression analysis to indirectly compare dalteparin to enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events following total hip replacement. *Thromb J.* 2011 Jan 27;9(1):3.
-

11. Spis tabel

Tabela 1. Hipotetyczne schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji w przypadku rozszerzenia dostępności do ocenianej technologii lekowej (współfinansowanie ze środków publicznych) oraz w przypadku braku jej finansowania ze środków publicznych.	23
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji.	37
Tabela 3. Opis prawdopodobieństw przejść międzystanowych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.	41
Tabela 4. Parametry modelowania. * 95% LCI/ 95% LCrI / 2,5% percentyl /minimum; ** 95% UCI / 95% UCRI / 97,5% percentyl /maksimum.	44
Tabela 5. Odpowiedź na leczenie wśród polskich pacjentów włączonych do badań [58], [59].	69
Tabela 6. Model meta-regresji zależności wyników zdrowotnych zastosowania retygabiny w odniesieniu do placebo od wysokości dziennej dawki analizowanej substancji czynnej [111], [112].	71
Tabela 7. Wyniki metaanalizy badań klinicznych oceniających wyniki zdrowotne zastosowania retygabiny w dawce 600 – 1200 mg/d [58], [59], [60].	72
Tabela 8. Wyniki przeprowadzonych meta-regresji zależności efektu zastosowania retygabiny od jej dawki (w mg).	74
Tabela 9. Iloraz szans (OR) wystąpienia wskazanych punktów końcowych po zastosowaniu retygabiny w odniesieniu do placebo.	75
Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie placebo – wyniki syntezy ilościowej.	76
Tabela 11. Wyniki zdrowotne uwzględnione w ramach deterministycznej analizy podstawowej.	78
Tabela 12. Strategia przeszukania wskazanych baz danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.	82
Tabela 13. Wyselekcjonowane wyniki przeglądu CEAR [30] dla wyrażeń: "SEIZURE" i osobno "EPILEPSY".	83
Tabela 14. Wykorzystane w analizie wartości jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Na podstawie przeglądu CEAR [30].	88
Tabela 15. Koszt punktu za świadczenia medyczne.	92
Tabela 16. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	92
Tabela 17. Koszt stosowania poszczególnych leków retygabiny w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Trobalt®.	96
Tabela 18. Koszt stosowania jednego mg retygabiny.	97
Tabela 19. Koszt leków Vimpat® uwzględniony w ramach wariantu 1. analizy.	99
Tabela 20. Wpływ refundacji na wysokość cen zbytu netto leków Vimpat®.	100
Tabela 21. Koszt lakozamidu w 2012 roku uwzględniony w ramach wariantu 2. niniejszego opracowania.	102
Tabela 22. Koszt lakozamidu w 2013 roku uwzględniony w ramach wariantu 2. niniejszego opracowania.	103
Tabela 23. Koszt lakozamidu w 2014 roku i w kolejnych latach uwzględniony w ramach wariantu 2. niniejszego opracowania.	104
Tabela 24. Ceny leków retygabiny i leków lakozamidu uwzględniony w ramach wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów.	107
Tabela 25. Koszt DDD retygabiny i lakozamidu w latach 2012 – 2014 .Wariant 3. oceny kosztów wskazanych leków.	109
Tabela 26. Podsumowanie kosztów retygabiny i lakozamidu uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	112
Tabela 27. Parametry wieloczynnikowej regresji prostoliniowej dla liczby wizyt ambulatoryjnych.	113
Tabela 28. Kalkulacja kosztu wizyty ambulatoryjnej z perspektywy płatnika publicznego.	114
Tabela 29. Średni koszt świadczeń diagnostycznych z perspektywy płatnika publicznego w miesiącu.	116
Tabela 30. Parametry wieloczynnikowej regresji prostoliniowej dla liczby hospitalizacji.	117
Tabela 31. Średni koszt hospitalizacji pacjenta z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego.	119
Tabela 32. Parametry wieloczynnikowej regresji prostoliniowej dla liczby wezwanych karettek pogotowia.	121
Tabela 33. Rodzaj środka transportu wykorzystywanego przez pacjenta przy transporcie do ośrodka medycznego.	123
Tabela 34. Koszt transportu do lekarza z perspektywy pacjenta.	124
Tabela 35. Uwzględnione w opracowaniu świadczenia Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.	125

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 36. Parametry wieloczynnikowej regresji prostoliniowej dla liczby dni nieobecności w pracy chorego.	126
Tabela 37. Parametry wieloczynnikowej regresji prostoliniowej dla liczby dni nieobecności w pracy opiekuna chorego.	127
Tabela 38. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym trzech lat.	129
Tabela 39. Wyniki analizy kosztów z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w horyzoncie czasowym trzech lat.	130
Tabela 40. Zestawienie kosztów i konsekwencji.	137
Tabela 41. Wyniki analizy kosztów użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.	138
Tabela 42. Wyniki analizy kosztów użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.	139
Tabela 43. Wyniki analizy kosztów użyteczności z perspektywy społecznej.	140
Tabela 44. Aspekty modelowania skorelowane z częstotliwością napadów padaczkowych. × aspekt nieuwzględniony; ✓ aspekt uwzględniony.	142
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości testującej wpływ na wnioskowanie zmiany źródła informacji wykorzystywanych w analizie.	151
Tabela 46. Progowe ceny zbytu netto leków Trobalt®.	159
Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – zakres niepewności inkrementalnych zmian wartości parametrów... ..	160
Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwa wystąpienia wskazanych zdarzeń.	165
Tabela 49. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji pierwszego rzędu.	167
Tabela 50. Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania retygabiny i lakoamidu w III linii leczenia przeciwpadaczkowego.	170
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant 1.	174
Tabela 52. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wyników wariantu 2. analizy minimalizacji kosztów.	175
Tabela 53. Wyniki progowej analizy wrażliwości dla wysokości redukcji aktualnych cen zbytu netto leków Vimpat®. Wariant 2. analizy.	176
Tabela 54. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wyników wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów.	177
Tabela 55. Wyniki progowej analizy wrażliwości dla wysokości redukcji aktualnych cen zbytu netto leków Vimpat®. Wariant 2. analizy.	178
Tabela 56. Dwukierunkowa analiza wrażliwości dla wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów. Dawkowanie retygabiny na poziomie DDD.	179
Tabela 57. Dwukierunkowa analiza wrażliwości dla wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów. Dawkowanie retygabiny na poziomie średniej dawki równoważnej.	180
Tabela 58. Dwukierunkowa analiza wrażliwości dla wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów. Dawkowanie retygabiny na poziomie 2,5% CrI dla dawki równoważnej.	182
Tabela 59. Dwukierunkowa analiza wrażliwości dla wariantu 3. analizy minimalizacji kosztów. Dawkowanie retygabiny na poziomie 97,5% CrI dla dawki równoważnej.	184
Tabela 60. Strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.	189
Tabela 61. Powody wykluczenia doniesień naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych.	192
Tabela 62. Analiza SWOT.	200
Tabela 63. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu wśród pacjentów z padaczką lekooporną.	218
Tabela 64. Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów z padaczką lekooporną – charakterystyka pacjentów.	231
Tabela 65. Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów z padaczką lekooporną – wyniki wieloczynnikowej regresji prostoliniowej.	234

Tabela 66. Ocena korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z wybranymi zmiennymi objaśnianymi.	236
Tabela 67. Informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego.	238
Tabela 68. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu. Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.	240
Tabela 69. Część 1. wyników badania kwestionariuszowego. * - średnia ważona zakresem ekspertyzy respondenta (liczbą leczonych pacjentów lub liczbą pacjentów których historia choroby została wykorzystana przy wypełnianiu ankiety).	249
Tabela 70. Wyniki badania kwestionariuszowego. Część 2. Częstotliwość i charakter rozliczanych świadczeń diagnostycznych. * - średnia ważona zakresem ekspertyzy respondenta (liczbą leczonych pacjentów lub liczbą pacjentów których historia choroby została wykorzystana przy wypełnianiu ankiety). Nie uwzględniano świadczeń które zdaniem respondenta rozliczna są jednorazowo w życiu pacjenta (tym świadczeniom przypisywano częstotliwość równą 0).	276
Tabela 71. Wyniki badania kwestionariuszowego. Część 3. Częstotliwość i charakter rozliczanych świadczeń szpitalnych. * - średnia ważona zakresem ekspertyzy respondenta (liczbą leczonych pacjentów lub liczbą pacjentów których historia choroby została wykorzystana przy wypełnianiu ankiety). Nie uwzględniano świadczeń które zdaniem respondenta rozliczna są jednorazowo w życiu pacjenta (tym świadczeniom przypisywano częstotliwość równą 0).	281
Tabela 72. Wyniki dwukierunkowej analizy wariancji. Ocena wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na częstotliwość rozliczania poszczególnych świadczeń diagnostycznych oraz charakter rozliczania hospitalizacji wśród pacjentów z analizowanej populacji.	285
Tabela 73. Wyniki badania kwestionariuszowego – dodatkowe zagadnienia związane z wielkością analizowanej populacji pacjentów.	286
Tabela 74. Wyniki przeglądu Informatora o umowach NFZ w roku 2012 [31].	289
Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego z wykorzystaniem meta-regresji.	299
Tabela 76. Ceny zbytu netto leków Vimpat® w Polsce i w krajach gdzie lakozamid jest refundowany.	301
Tabela 77. Tablica trwania życia Polaka w 2010 roku i śmiertelność pacjentów z padaczką lekooporną.	311

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat leczenia pacjentów z padaczką lekooporną w przypadku braku refundacji retygabiny ze środków publicznych w ramach proponowanej strategii finansowania (schemat górny) oraz schemat leczenia pacjentów z padaczką lekooporną w przypadku wpisania ocenianej technologii lekowej do Wykazu i utworzenia osobnej jednostki chorobowej (schemat dolny).	24
Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu.	40
Rysunek 3. Diagram eliminacji doniesień naukowych opisujących jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.	87
Rysunek 4. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy. * pełnotekstową publikację [119] odnaleziono w trakcie przeszukania zasobów portalu <i>NIHR Health Technology Assessment programme</i> (odnośnik z portalu <i>Cochrane Collaboration</i> dotyczył wyłącznie projektu dotyczącego tego badania).	190
Rysunek 5. Diagram przepływu informacji zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego baz danych przeprowadzonego przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy (PRISMA).	191
Rysunek 6. Kod programu wykorzystanego do oceny dawek równoważnych retygabiny i lakoamidu stosowanych w analizowanym wskazaniu.	297
Rysunek 7. Parametry wykorzystane przy ocenie dawek równoważnych retygabiny i lakoamidu – szczegóły dotyczące uwzględnionych wyników badań klinicznych przedstawiono w [52].	298
Rysunek 8. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.	319

13. Spis wykresów

Wykres 1. Udział rozpatrywanych kategorii kosztu w koszcie całkowitym oraz koszcie inkrementalnym stosowania porównywanych interwencji. Perspektywa płatnika publicznego.	133
Wykres 2. Udział rozpatrywanych kategorii kosztu w koszcie całkowitym oraz koszcie inkrementalnym stosowania porównywanych interwencji. Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne.	134
Wykres 3. Udział rozpatrywanych kategorii kosztu w koszcie całkowitym oraz koszcie inkrementalnym stosowania porównywanych interwencji. Perspektywa społeczna.	135
Wykres 4. Wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki niniejszej analizy.	145
Wykres 5. Wpływ zmiany wysokości stopy dyskontowej dla efektów i stopy dyskontowej dla kosztów na wyniki niniejszej analizy.	146
Wykres 6. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych parametrów określających skuteczność kliniczną porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia. Perspektywa płatnika publicznego.	147
Wykres 7. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych parametrów określających skuteczność kliniczną porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia. Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne.	148
Wykres 8. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych parametrów określających skuteczność kliniczną porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia. Perspektywa społeczna.	149
Wykres 9. Analiza progowa cen zbytu netto leków Trobalt®.	158
Wykres 10. Wykres punktowy wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.	162
Wykres 11. Wykres punktowy wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.	163
Wykres 12. Wykres punktowy wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej.	163
Wykres 13. Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności.	164

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

14. Aneks

14.1. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

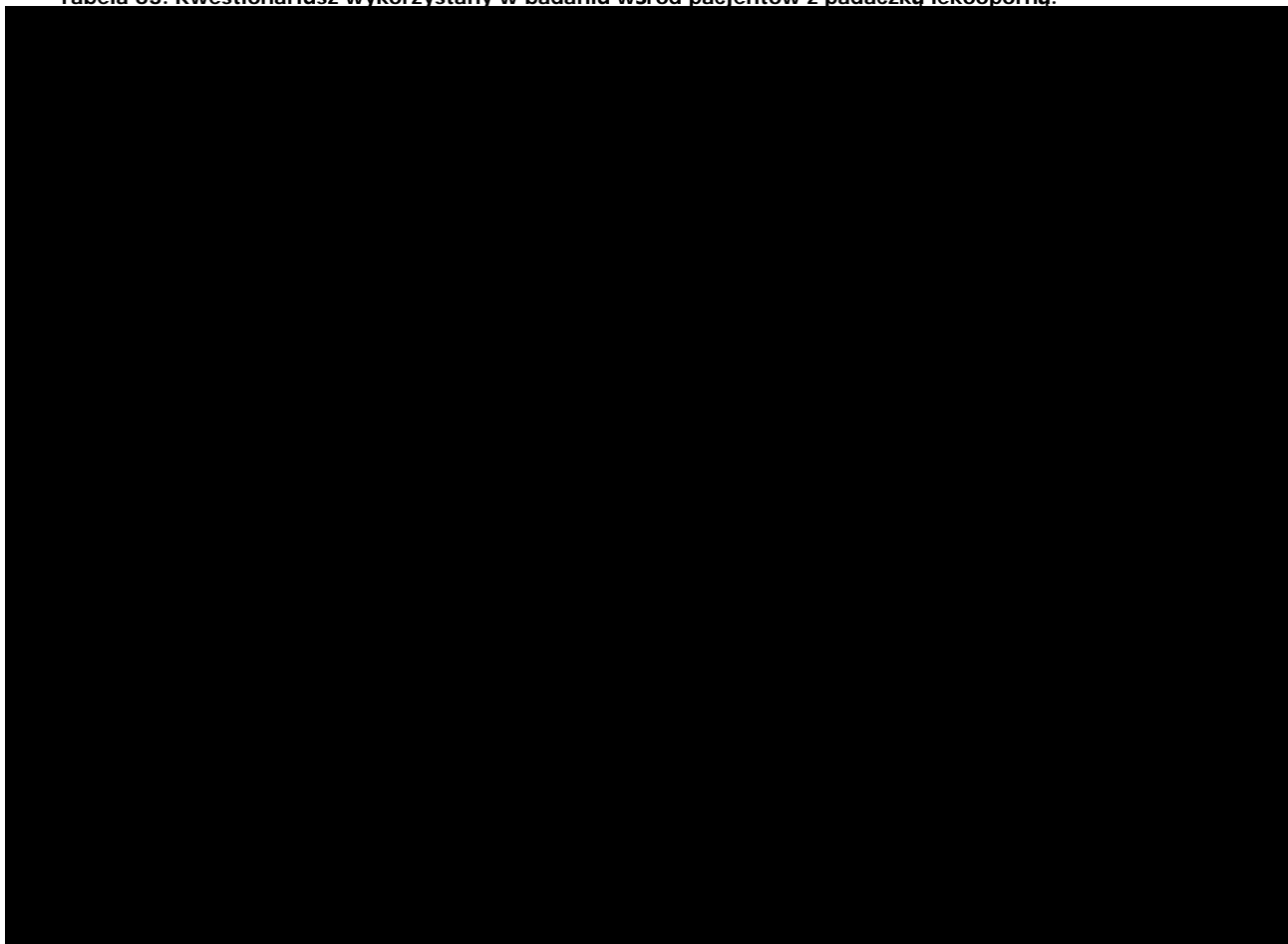
14.1.1. Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone wśród polskich pacjentów z padaczką

14.1.1.1. Metodyka badania

Na przełomie maja i czerwca 2011 roku zostało zrealizowane badanie ilościowe na próbie pacjentów chorych na padaczkę lekooporną.

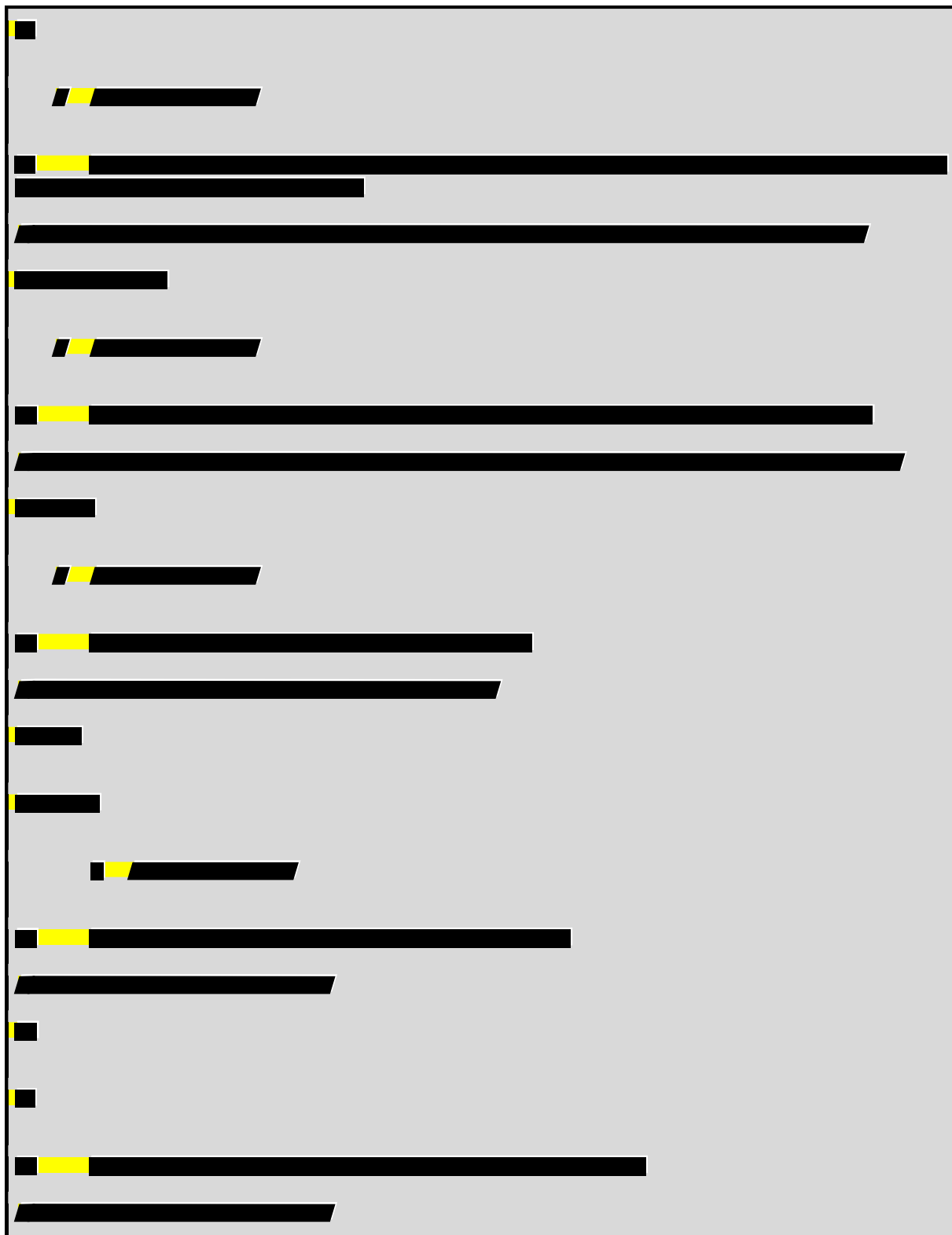
Kwestionariusz wykorzystany w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu wśród pacjentów z padaczką lekooporną.





Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



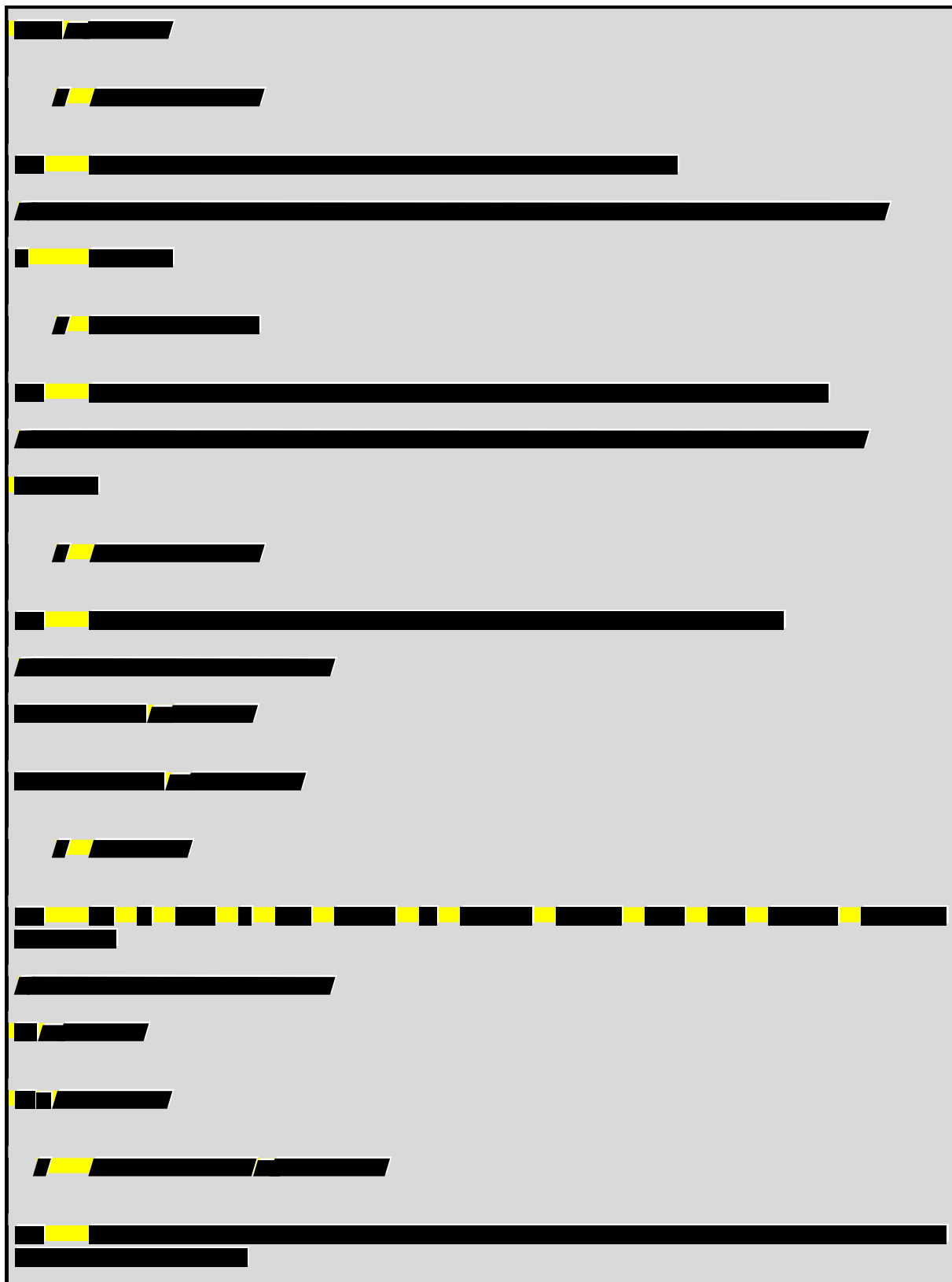


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

The table area is almost entirely obscured by redaction. It consists of approximately 20 rows of data. Each row is represented by a thick black horizontal bar. In many of these bars, there is a small yellow segment at the left end, which likely corresponds to a specific column of data (e.g., a cost or percentage). The rest of the bars are solid black, indicating that the underlying text has been completely redacted for confidentiality or legal reasons.



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.





Niżej przedstawiono informacje o badaniu oraz Instytucie badawczym, który je zrealizował.

Metody przeprowadzenia badania. Badanie ilościowe

Technika badania. Badanie *face-to-face* (wywiad osobisty) PAPI.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Próba do badania.

OgólnoServices, miejska próba pacjentów z padaczką lekooporną: kobiety i mężczyźni, w wieku minimum 18 lat, którzy mieli minimum 6 ataków padaczki w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie. Wielkość próby N = 304.

Dobór respondentów.

[Redacted text block]

Informacje o instytucie badawczym i procedurach kontrolnych.

Badanie zostało zrealizowane przez [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content with yellow markers]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

statystycznie ujemną korelację z wartością środkową świadcząca, iż im wyższa częstotliwość napadów, tym mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania świadczeń ZUS).

Tym samym w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono zależnego od częstotliwości napadów prawdopodobieństwa przejścia na rentę zdrowotną - wszystkim pacjentom, niezależnie od ich statusu odpowiedzi na leczenie, przypisano taką samą wartość tego parametru.

Powodem braku wpływu częstotliwości napadów na prawdopodobieństwo przejścia na rentę zdrowotną może być niska próba badania - tylko 91 pacjentów analizowano pod kątem emerytur i rent.

Wyniki badania kwestionariuszowego uwzględnione w ramach niniejszego opracowania przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 64. Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów z padaczką lekooporną – charakterystyka pacjentów.

Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów:	Liczba odpowiedzi na pytanie dotyczące parametrów ciągłych albo liczba pozytywnych odpowiedzi w przypadku parametrów dychotomicznych	Całkowita liczba pacjentów odpowiadających na pytanie	Średni wynik badania	95% LCI / 2,5% percentyl	95% UCI / 97,5% percentyl
- udział pracujących pacjentów					
- udział emerytów wśród pacjentów					
- pacjentów na rencie zdrowotnej					
- pacjentów na rencie socjalnej					
- padaczka powodem przejścia na rentę					
- liczba napadów padaczkowych w miesiącu					
- odsetek napadów drgawkowych					
- liczba przyjmowanych leków na receptę					
- liczba lat od zdiagnozowania padaczki					
- liczba pacjentów w wieku 18 - 25					
- liczba pacjentów w wieku 26 -35					

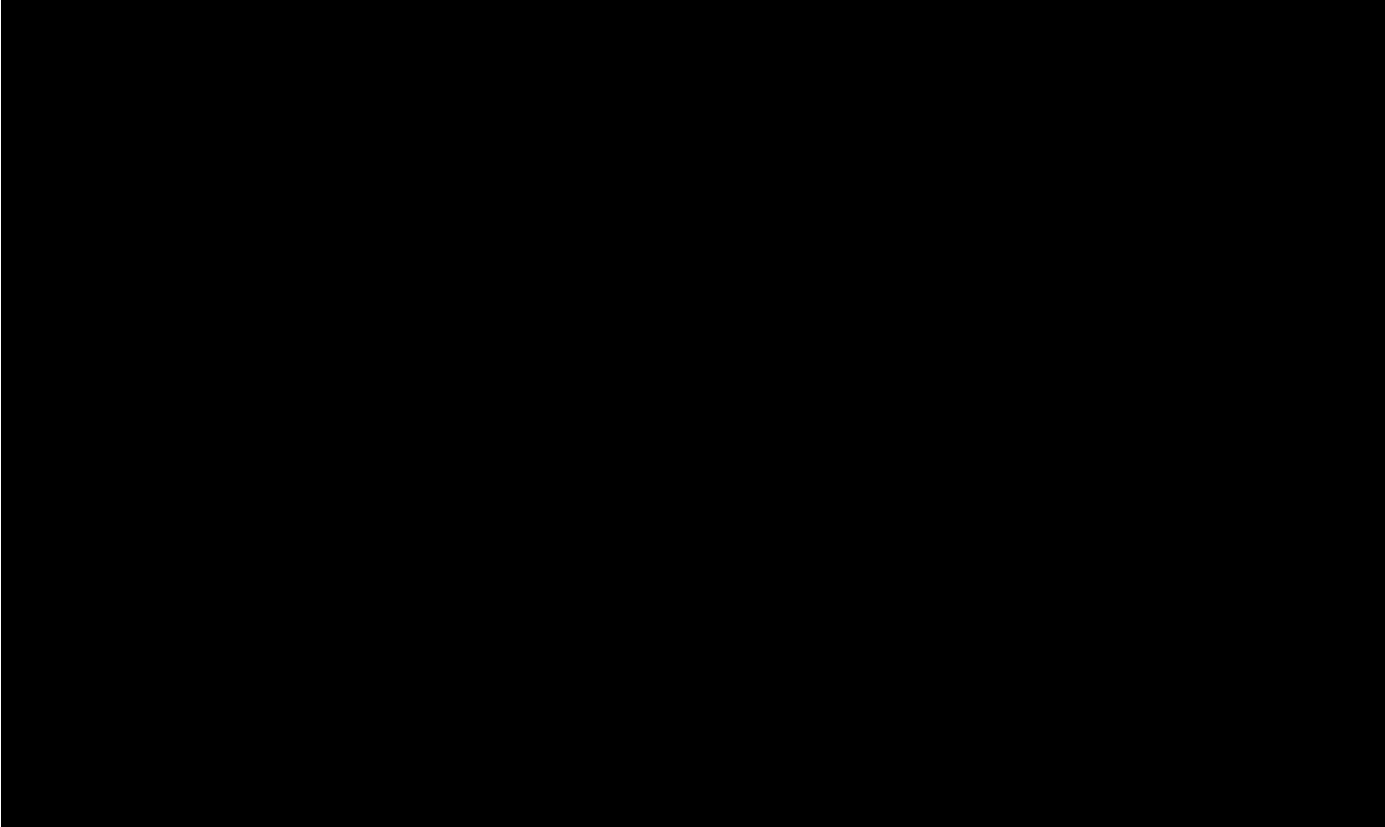
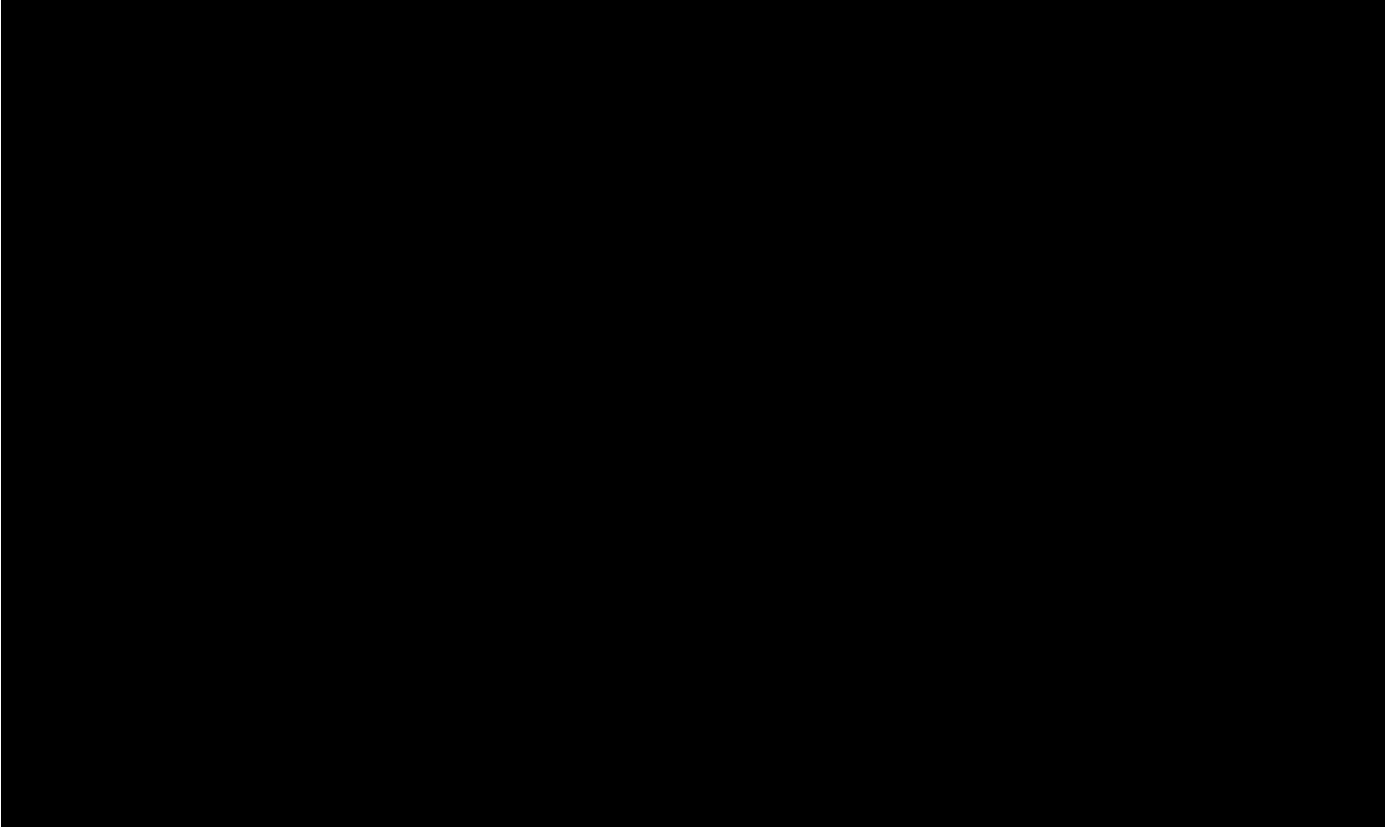
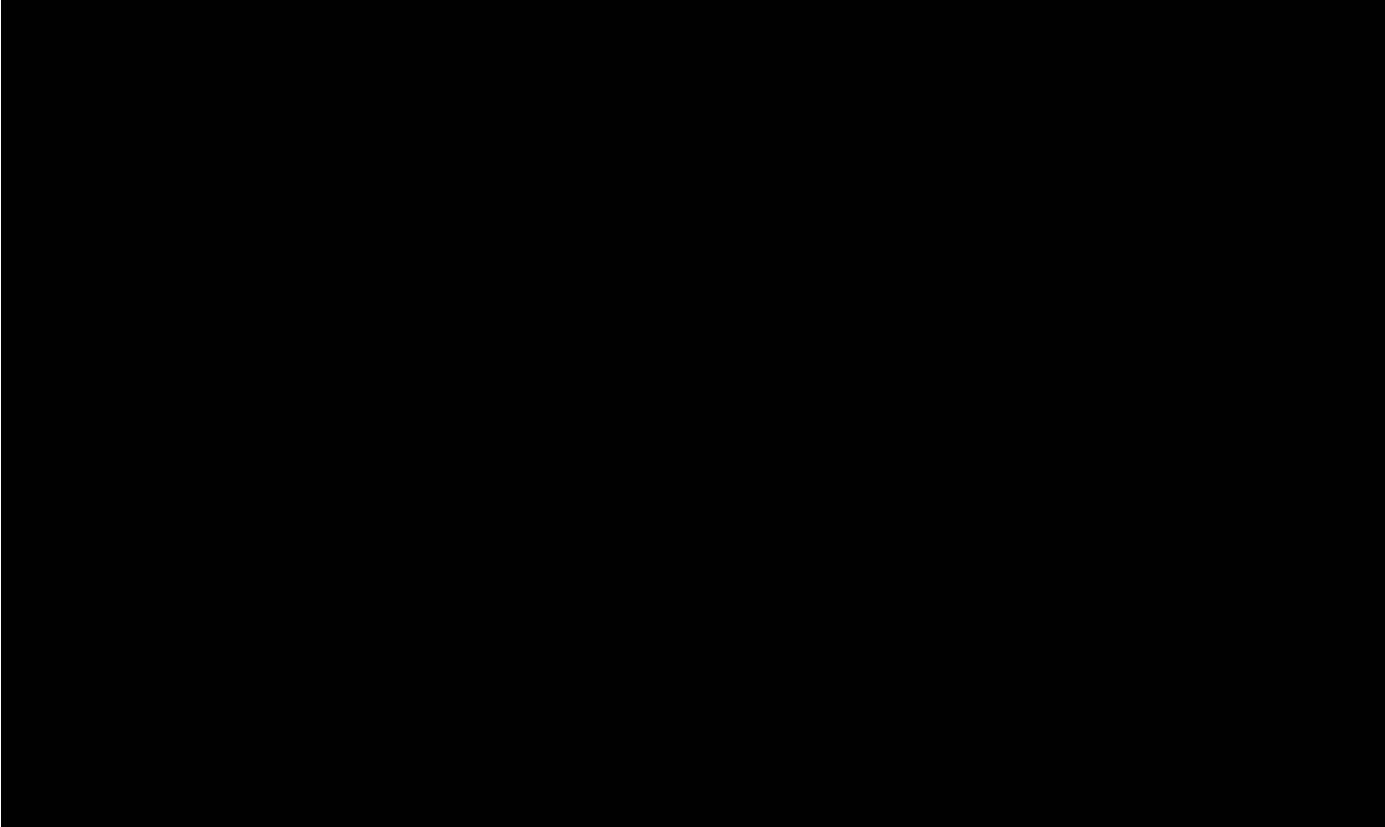
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów:	Liczba odpowiedzi na pytanie dotyczące parametrów ciągłych albo liczba pozytywnych odpowiedzi w przypadku parametrów dychotomicznych	Całkowita liczba pacjentów odpowiadających na pytanie	Średni wynik badania	95% LCI / 2,5% percentyl	95% UCI / 97,5% percentyl
- liczba pacjentów w wieku 36 -45					
- liczba pacjentów w wieku 46 -55					
- liczba pacjentów w wieku 56 -65					
- liczba pacjentów w wieku > 65					
- odsetek specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych					
- odległość w km pokonywana do lekarza i z powrotem					
- odległość w km pokonywana do szpitala i z powrotem					
- odsetek kobiet					
- długość pobytu w szpitalu [dni]					
<u>Rodzaj transportu do lekarza:</u>					

Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów:	Liczba odpowiedzi na pytanie dotyczące parametrów ciągłych albo liczba pozytywnych odpowiedzi w przypadku parametrów dychotomicznych	Całkowita liczba pacjentów odpowiadających na pytanie	Średni wynik badania	95% LCI / 2,5% percentyl	95% UCI / 97,5% percentyl
- samochód prywatny					
- taksówka					
- transport publiczny					
- karetka					
- inny, niegenerujący kosztu dla pacjenta					
1 lek					
2 leki					
3 leki					
4 leki					
5 leków i więcej					

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 65. Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów z padaczką lekooporną – wyniki wieloczynnikowej regresji prostoliniowej.

		Średnia	SE	95% CI	Macierze wariancji-kowariancji								
1.	Zmienna objaśniana:	Liczba wezwanych karet w ciągu roku											
Predyktory	Wyraz wolny												
	Liczba lat od diagnozy												
	Liczba ataków w mies.												
	Odsetek drgawkowych												
2.	Zmienna objaśniana:												
Predyktory	Wyraz wolny												
	Odsetek pracujących												
	Liczba ataków w mies.												
	Wiek poniżej 25 r.ż.												
3.	Zmienna objaśniana:												
	Liczba ataków w mies.												

		Średnia	SE	95% CI	Macierze wariancji-kowariancji
	Odsetek drgawkowych				
4.	Zmienna objaśniana:				
Predyktory	Liczba lat od diagnozy				
	Liczba ataków w mies.				
	Odsetek mężczyzn				
	Odsetek pracujących				
	Odsetek drgawkowych				
5.	Zmienna objaśniana:				
Predyktory	Liczba lat od diagnozy				
	Liczba ataków w mies.				
6.	Zmienna objaśniana:				
.	Liczba lat od diagnozy				

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Celem potwierdzenia zasadności wykorzystania określonych w tabeli powyżej zależności wybranych zmiennych objaśnianych (częstotliwości wizyt karetki pogotowia u pacjenta, częstotliwości hospitalizacji, częstotliwości wizyt ambulatoryjnych, liczby dni na zwolnieniu lekarskim pacjenta, liczby dni na zwolnieniu opiekuna) od częstotliwości napadów padaczkowych przeprowadzono analizę korelacji, której wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Ocena korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z wybranymi zmiennymi objaśnianymi.

Zmienna objaśniana	Wartość współczynnika korelacji (95% CI)	Istotność statystyczna współczynnika korelacji	Ocena istotności wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na wskazaną zmienną określona z wykorzystaniem modelu regresji wielorakiej
Liczba wezwanych karetek w ciągu roku (n=283)			
Liczba wizyt u lekarza w ciągu roku (n=294)			
Liczba pobyków w szpitalu co najmniej 1 dobę (n=292)			
Liczba dni na zwolnieniu w roku - pracujący pacjent (n=204)			
Liczba dni na zwolnieniu w roku opiekuna pacjent (n=290)			

14.1.2. Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych i specjaliści ds. rozliczeń świadczeniodawcy z NFZ

W przeprowadzonym przez [REDAKTOWANE] kwestionariuszowym udział wzięli eksperci z dziewięciu ośrodków medycznych.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Tabela 67. Informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego.

Ekspert	Imię, nazwisko i afiliacja (w tym adres pracy)
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	

Kwestionariusz wykorzystany w badaniu zostały przedstawiony w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Tabela 68. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu. Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.

[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Proszę [redacted] [redacted]					
[redacted] [redacted]					
[redacted] [redacted] [redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]					

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						

[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych przedstawiono w tabelach poniżej.

Na uwagę zasługuje, że część wyników badania kwestionariuszowego nie została uwzględniona w ramach niniejszej analizy m.in. ze względu na fakt, iż dotyczyło potencjalnego finansowania ocenianej technologii lekowej na zasadach aktualnie obowiązujących (w ramach jednostki chorobowej „padaczka oporna na leczenie”). Badanie kwestionariuszowe zaprojektowano przed otrzymaniem informacji od Podmiotu odpowiedzialnego dotyczących proponowanej strategii refundacyjnej.

Tabela 69. Część 1. wyników badania kwestionariuszowego. * - średnia ważona zakresem ekspertyzy respondenta (liczbą leczonych pacjentów lub liczbą pacjentów których historia choroby została wykorzystana przy wypełnianiu ankiety).

		*	*	*	*	*	*	*	*	*			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

		[REDACTED]										[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

		[REDACTED]										
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

		[REDACTED]								[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

		[Redacted]									[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

		[REDACTED]									[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	


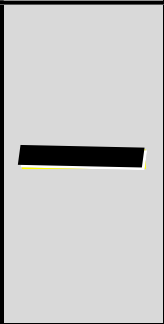

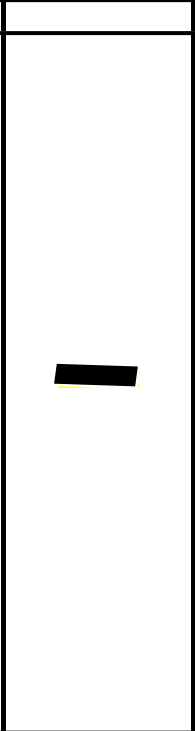
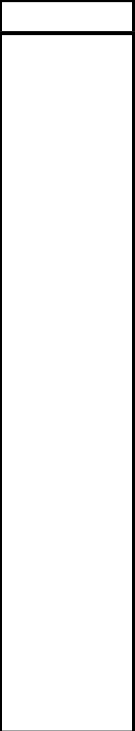



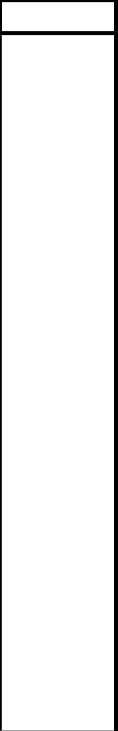

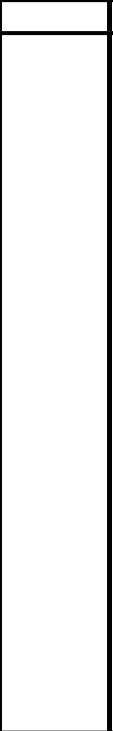


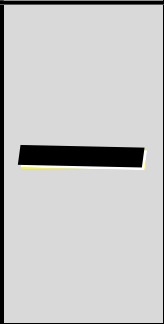

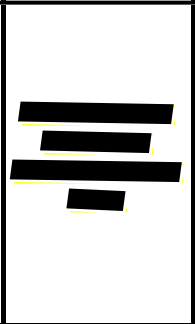
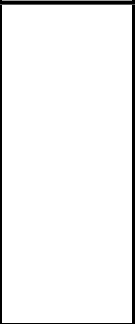



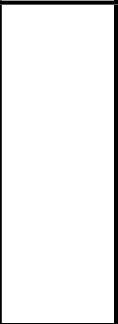


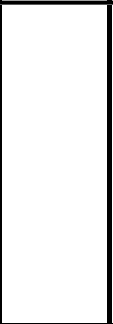


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

		[REDACTED]										
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

		[REDACTED]								[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Tabela 70. Wyniki badania kwestionariuszowego. Część 2. Częstotliwość i charakter rozliczanych świadczeń diagnostycznych. * - średnia ważona zakresem ekspertyzy respondenta (liczbą leczonych pacjentów lub liczbą pacjentów których historia choroby została wykorzystana przy wypełnianiu ankiety). Nie uwzględniano świadczeń które zdaniem respondenta rozliczna są jednorazowo w życiu pacjenta (tym świadczeniom przypisywano częstotliwość równą 0).

Świadczenie diagnostyczne	Grupa pacjentów	Częstotliwość w miesiącu											
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9	Średnia *	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
5.03.00.0000025	Pacjent bez napadów padaczkowych												
5.03.00.0000027													
5.03.00.0000031 / 5.03.00.0000098													
5.03.00.0000075													
5.03.00.0000078													
5.03.00.0000106 / 5.03.00.0000080													
5.10.00.0000042													
5.03.00.0000018 / 5.03.00.0000093													
5.03.00.0000081													

Świadczenie diagnostyczne	Grupa pacjentów	Częstotliwość w miesiącu											Wartość minimalna	Wartość maksymalna
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9	Średnia *			
5.03.00.0000025	Pacjent z < 1 napadem w miesiącu													
5.03.00.0000027														
5.03.00.0000031 / 5.03.00.0000098														
5.03.00.0000075														
5.03.00.0000078														
5.03.00.0000106 / 5.03.00.0000080														
5.10.00.0000042														
5.03.00.0000018 / 5.03.00.0000093														
5.03.00.0000081														
5.03.00.0000025	Pacjent z od 1 do 4 napadami w miesiącu													
5.03.00.0000027														
5.03.00.0000031 / 5.03.00.0000098														
5.03.00.0000075														

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Świadczenie diagnostyczne	Grupa pacjentów	Częstotliwość w miesiącu											Wartość minimalna	Wartość maksymalna
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9	Średnia *			
5.03.00.0000078														
5.03.00.0000106 / 5.03.00.0000080														
5.10.00.0000042														
5.03.00.0000018 / 5.03.00.0000093														
5.03.00.0000081														
5.03.00.0000025	Pacjent z od 4 do 8 napadami w miesiącu													
5.03.00.0000027														
5.03.00.0000031 / 5.03.00.0000098														
5.03.00.0000075														
5.03.00.0000078														
5.03.00.0000106 /														

Świadczenie diagnostyczne	Grupa pacjentów	Częstotliwość w miesiącu											Wartość minimalna	Wartość maksymalna
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9	Średnia *			
5.03.00.0000080	Pacjent z od 8 do 12 napadami w miesiącu													
5.10.00.0000042														
5.03.00.0000018 / 5.03.00.0000093														
5.03.00.0000081														
5.03.00.0000025														
5.03.00.0000027														
5.03.00.0000031 / 5.03.00.0000098														
5.03.00.0000075														
5.03.00.0000078														
5.03.00.0000106 / 5.03.00.0000080														
5.10.00.0000042														
5.03.00.0000018 / 5.03.00.0000093														
5.03.00.0000081														

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

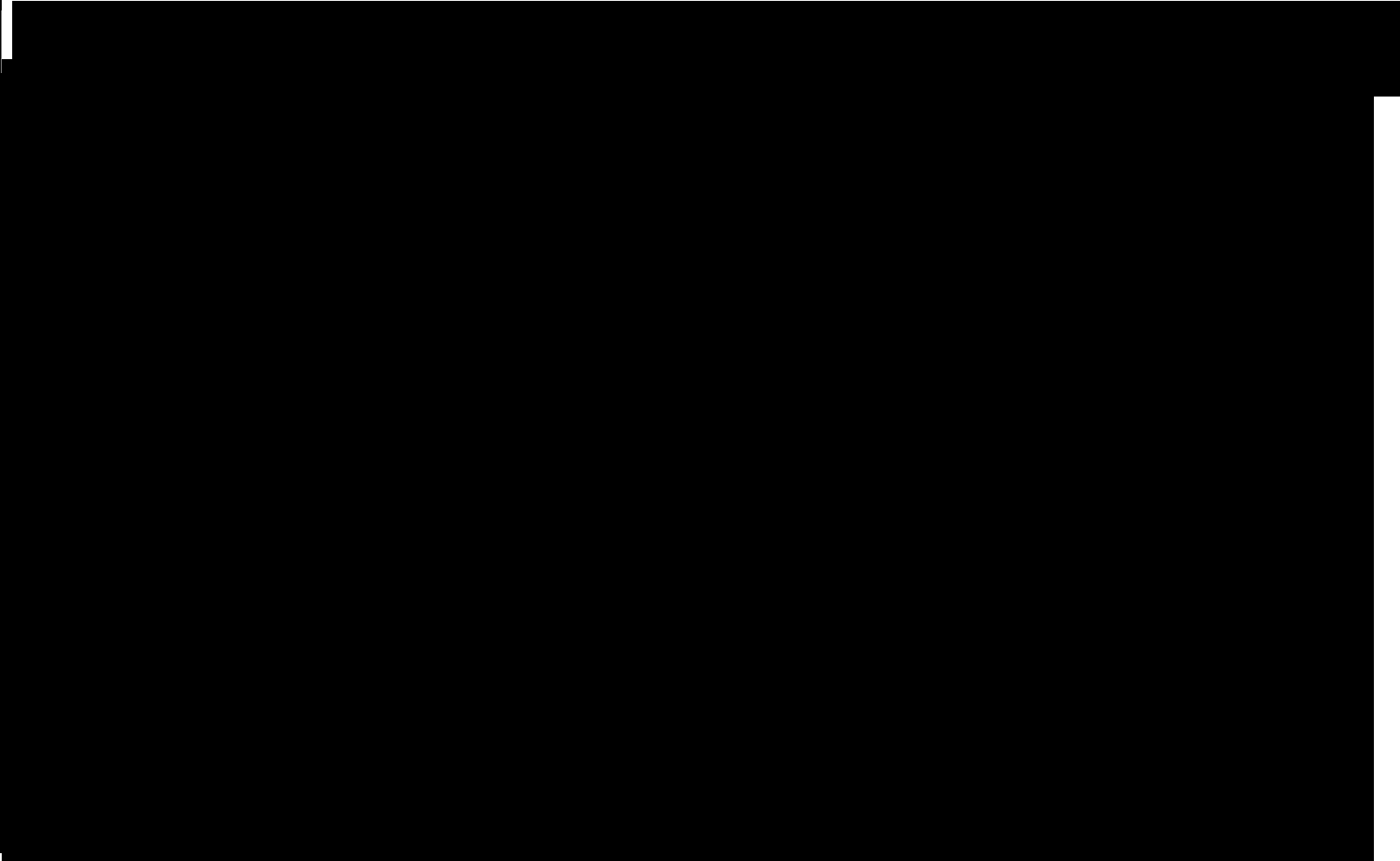
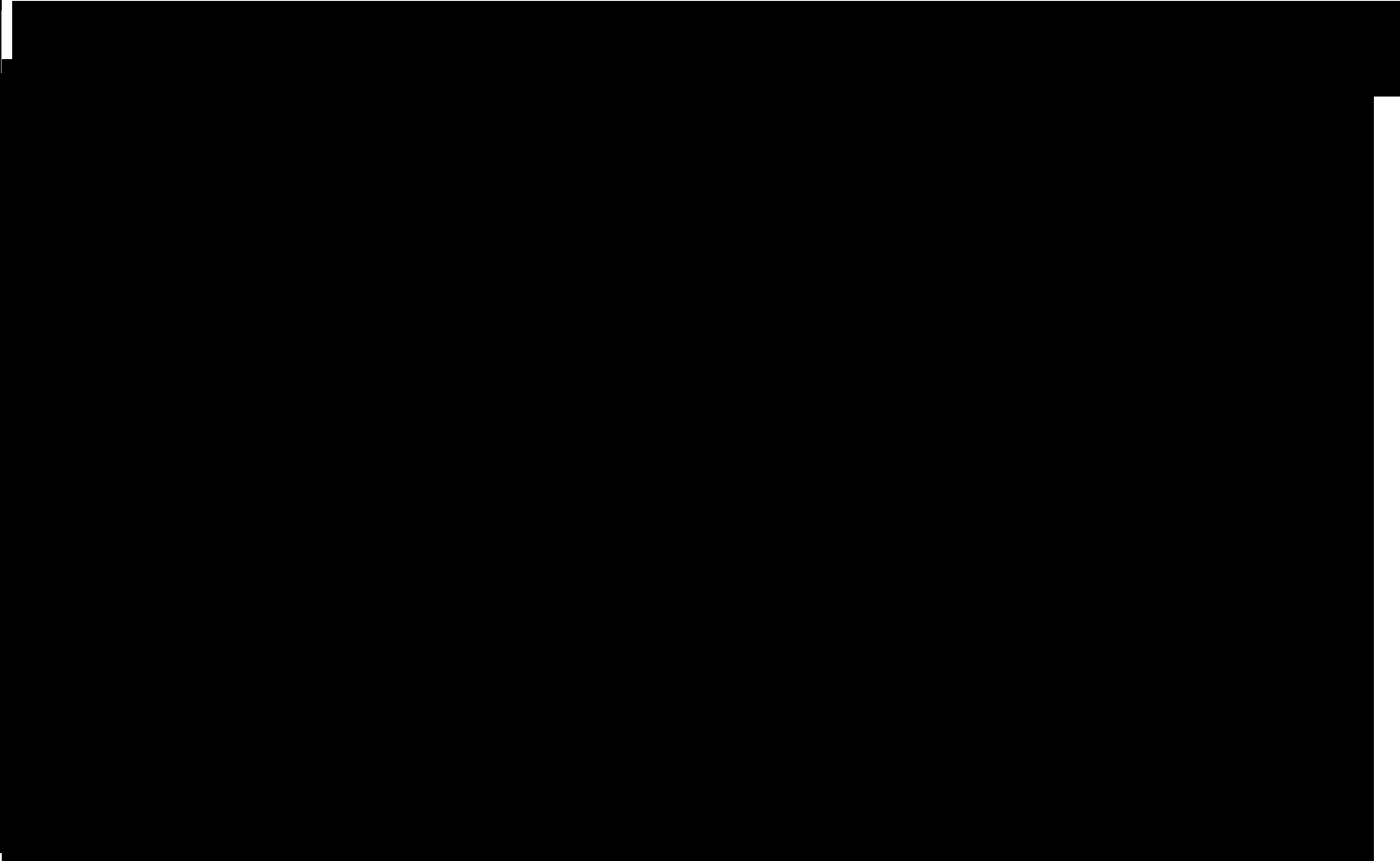
Świadczenie diagnostyczne	Grupa pacjentów	Częstotliwość w miesiącu											Wartość minimalna	Wartość maksymalna
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9	Średnia *			
5.03.00.0000025	Pacjent z > 12 napadami w miesiącu													
5.03.00.0000027														
5.03.00.0000031 / 5.03.00.0000098														
5.03.00.0000075														
5.03.00.0000078														
5.03.00.0000106 / 5.03.00.0000080														
5.10.00.0000042														
5.03.00.0000018 / 5.03.00.0000093														
5.03.00.0000081														

Tabela 71. Wyniki badania kwestionariuszowego. Część 3. Częstotliwość i charakter rozliczanych świadczeń szpitalnych. * - średnia ważona zakresem ekspertyzy respondenta (liczbą leczonych pacjentów lub liczbą pacjentów których historia choroby została wykorzystana przy wypełnianiu ankiety). Nie uwzględniano świadczeń które zdaniem respondenta rozliczane są jednorazowo w życiu pacjenta (tym świadczeniom przypisywano częstotliwość równą 0).

Świadczenie	Grupa pacjentów	Częstotliwość w miesiącu												Udział świadczenia w jednorazowym rozliczeniu
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9	Średnia*	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	
5 52.01.0001093	Pacjent bez napadów padaczkowych													
5 51.01.0001066 (A66)														
5 51.01.0001067 (A67)														
5 51.01.0001033 (A33)														
5 51.01.0001035 (A35)														
5 51.01.0001087 (A87)														
5 52.01.0001093	Pacjent z < 1 napadem w miesiącu													
5 51.01.0001066 (A66)														
5 51.01.0001067 (A67)														
5 51.01.0001033 (A33)														

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Świadczenie	Grupa pacjentów	Częstotliwość w miesiącu											Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Udział świadczenia w jednorazowym rozliczeniu																												
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9	Średnia*																																
5 51.01.0001035 (A35)		[Redacted]																																									
5 51.01.0001087 (A87)																																											
5 52.01.0001093	Pacjent z od 1 do 4 napadami w miesiącu															[Redacted]																											
5 51.01.0001066 (A66)																																											
5 51.01.0001067 (A67)																																											
5 51.01.0001033 (A33)																																											
5 51.01.0001035 (A35)																																											
5 51.01.0001087 (A87)																																											
5 52.01.0001093	Pacjent z od 4 do																													[Redacted]													

Świadczenie	Grupa pacjentów	Częstotliwość w miesiącu											Udział świadczenia w jednorazowym rozliczeniu												
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9	Średnia*	Wartość minimalna		Wartość maksymalna											
5 51.01.0001066 (A66)	8 napadami w miesiącu																								
5 51.01.0001067 (A67)																									
5 51.01.0001033 (A33)																									
5 51.01.0001035 (A35)																									
5 51.01.0001087 (A87)																									
5 52.01.0001093	Pacjent z od 8 do 12 napadami w miesiącu																								
5 51.01.0001066 (A66)																									
5 51.01.0001067 (A67)																									
5 51.01.0001033 (A33)																									
5 51.01.0001035 (A35)																									
5 51.01.0001087 (A87)																									

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Świadczenie	Grupa pacjentów	Częstotliwość w miesiącu											Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Udział świadczenia w jednorazowym rozliczeniu
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 7	Ekspert 8	Ekspert 9	Średnia*				
5 52.01.0001093	Pacjent z > 12 napadami w miesiącu														
5 51.01.0001066 (A66)															
5 51.01.0001067 (A67)															
5 51.01.0001033 (A33)															
5 51.01.0001035 (A35)															
5 51.01.0001087 (A87)															

Wyniki zamieszczone w tabelach powyżej poddano analizie statystycznej mającej na celu ocenę istotności wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na częstotliwość rozliczania poszczególnych świadczeń diagnostycznych (por.

Tabela 70.) oraz charakter rozliczania hospitalizacji wśród pacjentów z analizowanej populacji (dane dotyczące częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń szpitalnych przekonwertowano na odsetek rozliczania danego świadczenia przy jednorazowym pobycie pacjenta w szpitalu; por. Tabela 71.).

Przeprowadzono dwuczynnikowe analizy wariancji (ANOVA), w ramach których rozpatrywano po dwa czynniki predykcyjne. Pierwszym był zawsze rodzaj świadczenia diagnostycznego lub szpitalnego, drugim czynnikiem była częstotliwość napadów padaczkowych (uwzględniono 6 grup pacjentów różniących się częstotliwością napadów padaczkowych w miesiącu). Wyniki dwukierunkowych analiz wariancji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Wyniki dwukierunkowej analizy wariancji. Ocena wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na częstotliwość rozliczania poszczególnych świadczeń diagnostycznych oraz charakter rozliczania hospitalizacji wśród pacjentów z analizowanej populacji.



Odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytania dotyczące analizowanej populacji pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Tabela 73. Wyniki badania kwestionariuszowego – dodatkowe zagadnienia związane z wielkością analizowanej populacji pacjentów.

Zagadnienie	Ekspert 8	Ekspert 9	Ekspert 4	Średnia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zagadnienie	Ekspert 8	Ekspert 9	Ekspert 4	Średnia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

14.2. Ocena średniej ceny punktu rozliczeniowego świadczeń ambulatoryjnych

Oceny wysokości ceny punktu rozliczeniowego świadczeń: w zakresie neurologii (02.1220.001.02), tomografii komputerowej (TK; 02.7220.072.02), rezonansu magnetycznego (RM; 02.7250.072.02) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET; 11.7220.001.12) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami.

W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2012 roku (np. dla świadczeń z zakresu neurologii sumaryczna kwota zobowiązań dotyczyła świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej).

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę punktu rozliczeniowego ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa po trzech świadczeniodawców z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Tabela 74. Wyniki przeglądu Informatora o umowach NFZ w roku 2012 [31].

Odział NFZ	świadczenia w zakresie neurologii 02.1220.001.02		badania tomografii komputerowej (TK) 02.7220.072.02		badania rezonansu magnetycznego (RM) 02.7250.072.02		badania medycyny nuklearnej 02.0000.073.02		pozytonowa tomografia emisyjna (PET) 11.7220.001.12	
	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego
Dolnośląski OW NFZ	26 980	9,20 PLN	275 396	9,00 PLN	465 020	9,00 PLN	61 438	10,60 PLN	1 524	4 500,00 PLN
	5 280	9,20 PLN	334 637	8,99 PLN	399 430	9,49 PLN	20 373	10,60 PLN	0	nd
	45 360	9,20 PLN	142 811	8,99 PLN	259 015	9,49 PLN	20 184	10,60 PLN	0	nd
Kujawsko-Pomorski OW NFZ	17 917	8,50 PLN	275 012	8,80 PLN	367 586	8,80 PLN	133 498	8,80 PLN	3 996	4 500,00 PLN
	62 701	8,50 PLN	111 961	9,90 PLN	182 898	9,90 PLN	46 865	9,90 PLN	0	nd
	14 649	8,50 PLN	78 054	7,90 PLN	400 856	7,90 PLN	11 394	8,80 PLN	0	nd
Lubelski OW NFZ	26 265	8,10 PLN	499 600	9,35 PLN	249 463	8,50 PLN	88 000	9,00 PLN	0	nd
	21 110	8,10 PLN	181 757	7,65 PLN	75 002	7,65 PLN	10 305	9,00 PLN	0	nd
	38 150	9,00 PLN	78 008	8,50 PLN	247 710	8,50 PLN	40 756	9,00 PLN	0	nd
Lubuski OW	9 805	8,90 PLN	107 551	9,00 PLN	204 179	9,40 PLN	59 920	9,40 PLN	0	nd

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Odział NFZ	świadczenia w zakresie neurologii 02.1220.001.02		badania tomografii komputerowej (TK) 02.7220.072.02		badania rezonansu magnetycznego (RM) 02.7250.072.02		badania medycyny nuklearnej 02.0000.073.02		pozytonowa tomografia emisyjna (PET) 11.7220.001.12	
	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego
NFZ	39 051	8,90 PLN	75 972	9,00 PLN	297 282	9,29 PLN	41 173	9,40 PLN	0	nd
	2 425	8,90 PLN	139 337	9,00 PLN	52 875	9,40 PLN	0	nd	0	nd
Łódzki OW NFZ	18 790	9,00 PLN	147 710	8,00 PLN	365 650	8,00 PLN	53 121	8,10 PLN	462	4 100,00 PLN
	35 271	9,00 PLN	244 219	7,90 PLN	207 108	7,90 PLN	40 109	8,10 PLN	0	nd
	47 081	9,00 PLN	193 068	7,99 PLN	86 228	8,00 PLN	5 089	8,10 PLN	0	nd
Małopolski OW NFZ	59 834	8,50 PLN	328 443	7,80 PLN	193 089	7,80 PLN	7 100	9,00 PLN	400	4 500,00 PLN
	74 281	8,50 PLN	163 542	7,80 PLN	205 826	7,80 PLN	114 552	9,00 PLN	0	nd
	27 540	7,65 PLN	158 310	7,80 PLN	338 503	6,96 PLN	15 150	9,00 PLN	0	nd
Mazowiecki	176 144	10,00 PLN	376 853	9,00 PLN	145 813	9,00 PLN	121 342	10,00 PLN	894	4 500,00 PLN

Odział NFZ	świadczenia w zakresie neurologii 02.1220.001.02		badania tomografii komputerowej (TK) 02.7220.072.02		badania rezonansu magnetycznego (RM) 02.7250.072.02		badania medycyny nuklearnej 02.0000.073.02		pozytonowa tomografia emisyjna (PET) 11.7220.001.12	
	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego
OW NFZ	64 847	10,00 PLN	417 087	9,00 PLN	395 379	9,00 PLN	26 256	10,00 PLN	2 941	4 500,00 PLN
	13 000	10,00 PLN	188 888	9,00 PLN	333 333	9,00 PLN	50 109	10,00 PLN	1 065	4 500,00 PLN
Opolski OW NFZ	6 612	9,00 PLN	259 110	8,50 PLN	606 000	8,25 PLN	35 006	12,00 PLN	0	nd
	2 220	8,50 PLN	215 796	8,50 PLN	72 340	8,10 PLN	0	nd	0	nd
	9 310	8,50 PLN	98 322	8,50 PLN	143 478	8,25 PLN	0	nd	0	nd
Podkarpacki OW NFZ	55 336	8,20 PLN	94 000	8,10 PLN	297 003	8,30 PLN	7 954	10,00 PLN	0	nd
	78 060	8,20 PLN	88 540	8,05 PLN	255 350	8,25 PLN	26 409	8,70 PLN	0	nd
	31 000	8,20 PLN	71 960	8,10 PLN	174 804	8,30 PLN	54 575	10,50 PLN	0	nd
Podlaski OW NFZ	25 840	9,00 PLN	297 982	9,31 PLN	366 210	9,80 PLN	47 646	10,70 PLN	0	nd
	16 568	9,00 PLN	69 291	8,50 PLN	201 404	8,50 PLN	18 268	10,70 PLN	0	nd
	6 435	8,70 PLN	120 570	9,30 PLN	144 017	9,50 PLN	0	nd	0	nd

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Oddział NFZ	świadczenia w zakresie neurologii 02.1220.001.02		badania tomografii komputerowej (TK) 02.7220.072.02		badania rezonansu magnetycznego (RM) 02.7250.072.02		badania medycyny nuklearnej 02.0000.073.02		pozytonowa tomografia emisyjna (PET) 11.7220.001.12	
	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego
Pomorski OW NFZ	19 000	8,70 PLN	210 000	8,81 PLN	280 180	8,00 PLN	55 226	9,50 PLN	594	4 500,00 PLN
	82 644	8,55 PLN	133 719	8,90 PLN	200 166	8,00 PLN	20 678	9,50 PLN	0	nd
	34 665	8,70 PLN	191 288	8,90 PLN	195 000	8,00 PLN	0	nd	0	nd
Śląski OW NFZ	13 033	8,90 PLN	588 724	8,50 PLN	427 587	8,50 PLN	157 768	9,60 PLN	2 981	4 500,00 PLN
	64 385	8,90 PLN	718 325	8,50 PLN	542 202	8,50 PLN	7 488	9,60 PLN	640	4 500,00 PLN
	50 388	8,30 PLN	455 093	8,38 PLN	613 505	8,34 PLN	4 264	9,60 PLN	0	nd
Świętokrzyski i OW NFZ	12 839	8,00 PLN	423 755	8,60 PLN	466 840	8,90 PLN	54 973	8,60 PLN	1 586	4 500,00 PLN
	46 678	7,90 PLN	262 354	8,32 PLN	190 835	8,10 PLN	0	nd	0	nd
	15 923	8,60 PLN	64 085	8,60 PLN	71 361	9,00 PLN	0	nd	0	nd

Odział NFZ	świadczenia w zakresie neurologii 02.1220.001.02		badania tomografii komputerowej (TK) 02.7220.072.02		badania rezonansu magnetycznego (RM) 02.7250.072.02		badania medycyny nuklearnej 02.0000.073.02		pozytonowa tomografia emisyjna (PET) 11.7220.001.12	
	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego
Warmińsko-Mazurski OW NFZ	11 428	8,70 PLN	207 210	8,00 PLN	285 814	8,00 PLN	69 983	9,00 PLN	145	4 100,00 PLN
	30 572	8,70 PLN	132 083	8,00 PLN	313 159	8,00 PLN	0	nd	0	nd
	8 040	8,70 PLN	111 437	8,00 PLN	237 418	8,00 PLN	0	nd	0	nd
Wielkopolski OW NFZ	20 961	8,39 PLN	186 832	9,50 PLN	77 262	9,50 PLN	108 066	9,50 PLN	600	4 500,00 PLN
	27 344	8,39 PLN	322 443	9,50 PLN	162 484	9,50 PLN	33 482	9,50 PLN	404	4 500,00 PLN
	17 496	8,39 PLN	77 545	9,50 PLN	118 964	9,50 PLN	9 299	9,50 PLN	0	nd
Zachodniopomorski OW NFZ	32 212	8,40 PLN	293 528	8,90 PLN	189 772	8,90 PLN	98 292	8,90 PLN	0	nd
	25 286	8,40 PLN	92 246	8,90 PLN	101 921	8,90 PLN	35 277	8,90 PLN	0	nd
	1 254	8,40 PLN	183 291	8,90 PLN	175 932	8,90 PLN	14 038	8,90 PLN	0	nd
Średnia ważona		8,79 PLN		8,66 PLN		8,56 PLN		9,44 PLN		4 486,68 PLN

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Odział NFZ	świadczenia w zakresie neurologii 02.1220.001.02		badania tomografii komputerowej (TK) 02.7220.072.02		badania rezonansu magnetycznego (RM) 02.7250.072.02		badania medycyny nuklearnej 02.0000.073.02		pozytonowa tomografia emisyjna (PET) 11.7220.001.12	
	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Cena punktu rozliczeniowego
Minimalna		7,65 PLN		7,65 PLN		6,96 PLN		8,10 PLN		4 100,00 PLN
Maksymalna		10,00 PLN		9,90 PLN		9,90 PLN		12,00 PLN		4 500,00 PLN

14.3. Metodologia porównania pośredniego retygabiny i lakozamidu

Przeprowadzono porównanie pośrednie efektywności klinicznej stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do stosowania lakozamidu z wykorzystaniem modelu meta-regresji.

Metodologia przeprowadzonego porównania pośredniego opiera się na metodach zaproponowanych przez Dranitsaris i wsp. [141] z następującymi różnicami: w niniejszym opracowaniu wykorzystano w pełni Bayes'owski model meta-regresji opisany w rozdziale 3.6.1. (analizę przeprowadzono w programie WinBUGS 1.4.) oraz uwzględniono zależność efektu od dawki analizowanych leków (w ramach badania [141] uwzględniono zmienne kodowane pojedynczo jako predyktory zastosowania poszczególnych leków – nie uwzględniono wpływu dawki leków).

Na potrzeby niniejszego opracowania testowano modele meta-regresji uwzględniające:

- wspólny dla obydwu porównywanych substancji czynnych wyraz wolny lub osobne dla poszczególnych substancji czynnych wyrazy wolne lub brak wyrazu wolnego w równaniu meta-regresji,
- brak heterogenności rezydualnej zaproponowanego modelu meta-regresji (model efektów stałych) lub wspólna dla obydwu leków heterogenność rezydualna lub osobne wartości heterogenności rezydualnych dla poszczególnych leków,
- odsetek pacjentów u których wystąpiła co najmniej 50% redukcja częstotliwości napadów padaczkowych, odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita redukcja napadów padaczkowych oraz ryzyko rezygnacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych jako analizowane punktu końcowe,
- dawkę 600 mg/d lakozamidu lub brak tej dawki w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Wybrano model który najlepiej odzwierciedlał dane empiryczne z badań klinicznych szczegółowo opisanych w przeprowadzonym przez ██████████ przeglądzie systematycznym [52].

Wybrany model:

- nie uwzględniał wyrazu wolnego (we wstępnych symulacjach wykazano że wyraz wolny nie jest istotnie różny od 0),
- uwzględniał wspólną dla obydwu substancji czynnych heterogenność rezydualną (model efektów losowych),
- pomijał jako punkt końcowy odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita redukcja napadów padaczkowych (w przypadku zastosowania lakozamidu nie zaobserwowano istotnego wpływu dawki leku na odsetek pojawianie się pełnej odpowiedzi),
- pomijał dawkę 600 mg/d lakozamidu (dla wskazanej dawki nie zaobserwowano istotnego wzrostu skuteczności klinicznej w odniesieniu do niższych dawek przy znacznym wzroście ryzyka

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

rezygnacji z powodu działań niepożądanych; prawdopodobnie z tego powodu maksymalną zalecaną dawką lakozamidu jest 400 mg/d [110]).

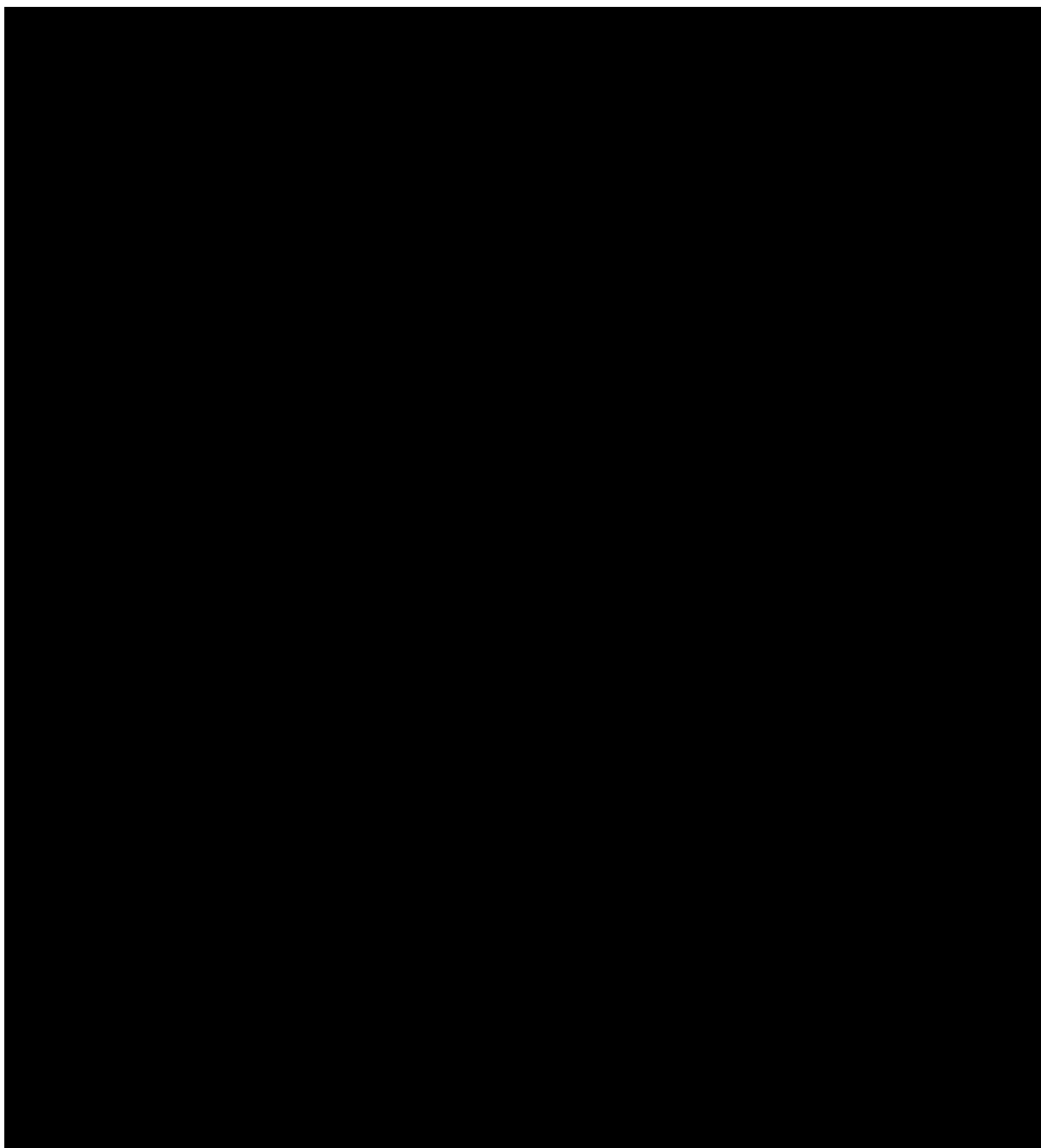
Na uwagę zasługuje, że wyniki badań oceniających skuteczność kliniczną lakozamidu wśród pacjentów z populacji ITT-EMEA [52] w ramach niniejszego opracowania ekonomicznego przekonwertowano również na wyniki w populacji ITT-FDA.

Tym samym na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego określono iloraz dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu pozwalających osiągnąć:

- taki sam odsetek pacjentów z co najmniej 50% redukcją napadów padaczkowych wśród pacjentów z populacji ITT-EMEA,
- taki sam odsetek pacjentów z co najmniej 50% redukcją napadów padaczkowych wśród pacjentów z populacji ITT-FDA oraz
- takie samo ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych wśród pacjentów z populacji ITT-EMEA.

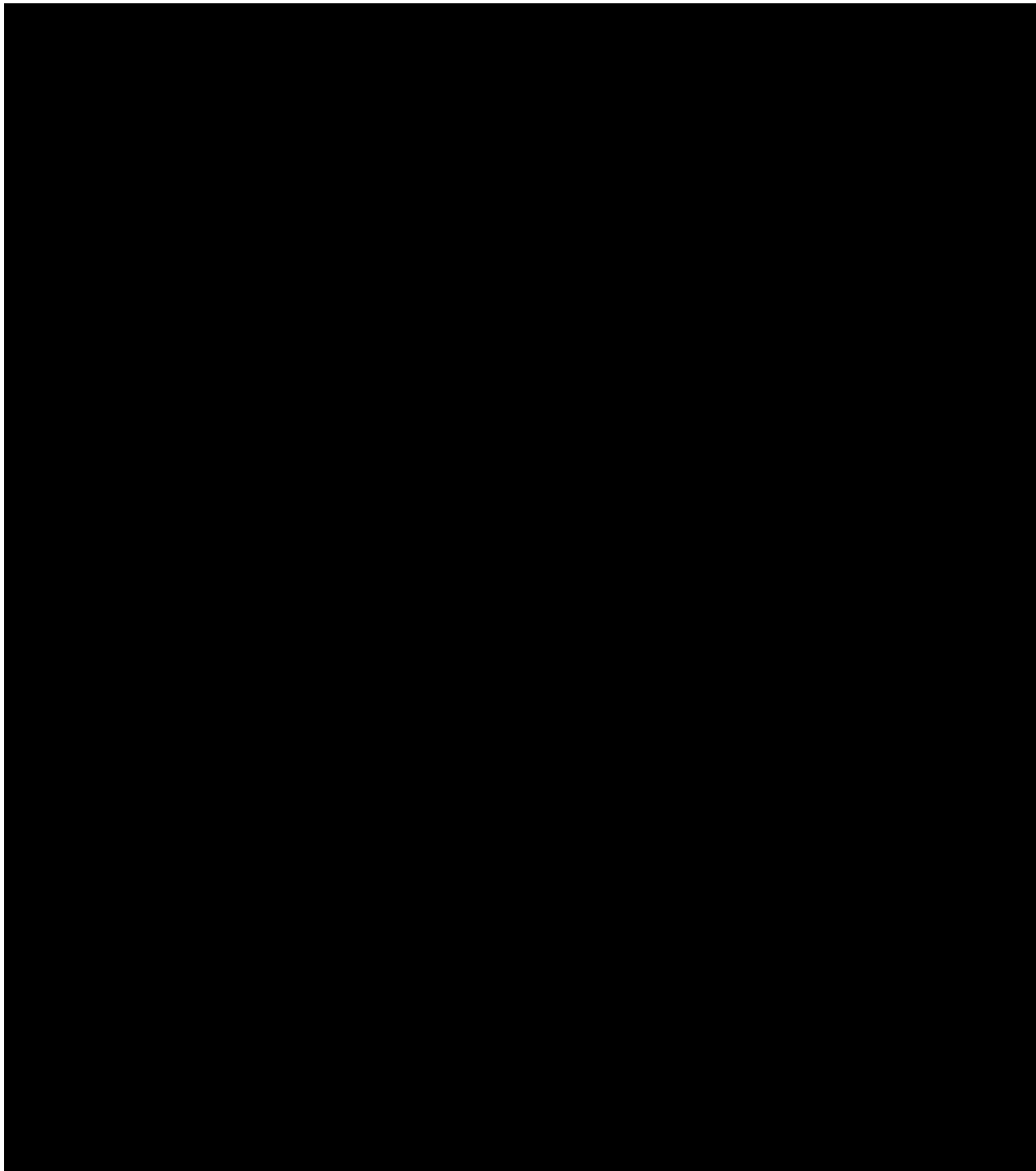
Porównanie pośrednie przeprowadzono w aplikacji WinBUGS 1.4. dla 1,3 mln iteracji, odrzucając pierwsze 300 tys. wyników (faza „burn-in”) [101], [103].

Kod oraz dane wejściowe programu wykorzystanego do oceny dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu przedstawiono na rysunkach poniżej.



Rysunek 6. Kod programu wykorzystanego do oceny dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich



Rysunek 7. Parametry wykorzystane przy ocenie dawek równoważnych retygabiny i lakozamidu – szczegóły dotyczące uwzględnionych wyników badań klinicznych przedstawiono w [52].

Wyniki przeprowadzonego porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego z wykorzystaniem meta-regresji.

Punkt końcowy	Parametr	Średnia	2.5%	5.0%	25.0%	Mediana	75.0%	95.0%	97.5%
Redukcja $\geq 50\%$ częst. napadów – populacja ITT- EMEA	Prob_to_0_b1								
	Prob_to_0_b2								
	Prob_to_1_eq								
	R_mg_eq								
	beta1								
	beta2								
	tau2								
Redukcja $\geq 50\%$ częst. napadów – populacja ITT- FDA	Prob_to_0_b1								
	Prob_to_0_b2								
	Prob_to_1_eq								
	R_mg_eq								
	beta1								
	beta2								
	tau2								
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych	Prob_to_0_b1								
	Prob_to_0_b2								
	Prob_to_1_eq								
	R_mg_eq								
	beta1								
	beta2								
	tau2								

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały, że iloraz dawek równoważnych retygabiny i lakoamidu wynosi:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

- [REDAKTOWANE] w przypadku oceny odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji ITT-EMEA,
- [REDAKTOWANE] w przypadku oceny odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji ITT-FDA oraz
- [REDAKTOWANE] w przypadku oceny ryzyka wystąpienia rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

Oznacza to, że zastosowanie lakozamidu w dawce równej 300 mg/d (DDD wg WHO [51]) wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jak zastosowanie retygabiny w dawce:

- [REDAKTOWANE] przypadku zrównoważenia odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji ITT-EMEA,
- [REDAKTOWANE] przypadku zrównoważenia odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji ITT-FDA oraz
- [REDAKTOWANE] przypadku zrównoważenia ryzyka wystąpienia rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

14.4. Porównanie cen leków Vimpat® w wybranych krajach europejskich

Porównanie wysokości cen zbytu netto leków Vimpat® na rynku prywatnym w Polsce z wysokością cen tych leków w krajach gdzie wspomniane leki są refundowane przedstawiono poniżej. [REDACTED]

Tabela 76. Ceny zbytu netto leków Vimpat® w Polsce i w krajach gdzie lakoamid jest refundowany.

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
████████████████████	██	████████████████████ ████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████ ████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████ ████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████ ████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████		████████████████████ ████████████████████
████████		
████████████████████		
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████	██	████████████████████

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
██		
████████████████████		
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████	██	████████████████████
████████████████████		████████████████████

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobal® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Kraj / opakowanie Vimpat®	Zmiana w odniesieniu do cen leków w Polsce	Status refundacji
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

14.5. Śmiertelność analizowanych pacjentów

Tabela 77. Tablica trwania życia Polaka w 2010 roku i śmiertelność pacjentów z padaczką lekooporną.

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku - populacja generalna [54]		Oczekiwana długość życia - populacja generalna [54]		Uwzględnione w ramach analizy deterministycznej prawdopodobieństwo zgonu w roku wśród pacjentów z padaczką lekooporną		
	M	K	M	K	M	K	Ogólnie
0	0,5370%	0,4520%	72,10	80,59	1,4400%	1,2129%	1,3212%
1	0,0360%	0,0310%	71,49	79,96	0,0969%	0,0835%	0,0899%
2	0,0230%	0,0210%	70,52	78,98	0,0619%	0,0566%	0,0591%
3	0,0150%	0,0150%	69,53	78,00	0,0404%	0,0404%	0,0404%
4	0,0120%	0,0120%	68,54	77,01	0,0323%	0,0323%	0,0323%
5	0,0110%	0,0100%	67,55	76,02	0,0296%	0,0269%	0,0282%
6	0,0120%	0,0100%	66,56	75,03	0,0323%	0,0269%	0,0295%
7	0,0120%	0,0100%	65,57	74,04	0,0323%	0,0269%	0,0295%
8	0,0130%	0,0100%	64,58	73,04	0,0350%	0,0269%	0,0308%
9	0,0140%	0,0100%	63,58	72,05	0,0377%	0,0269%	0,0321%
10	0,0140%	0,0100%	62,59	71,06	0,0377%	0,0269%	0,0321%
11	0,0140%	0,0100%	61,60	70,07	0,0377%	0,0269%	0,0321%
12	0,0160%	0,0110%	60,61	69,07	0,0431%	0,0296%	0,0361%
13	0,0190%	0,0120%	59,62	68,08	0,0512%	0,0323%	0,0413%
14	0,0250%	0,0140%	58,63	67,09	0,0673%	0,0377%	0,0518%
15	0,0360%	0,0170%	57,64	66,10	0,0969%	0,0458%	0,0702%
16	0,0490%	0,0190%	56,67	65,11	0,1319%	0,0512%	0,0897%
17	0,0650%	0,0210%	55,69	64,12	0,1750%	0,0566%	0,1131%
18	0,0800%	0,0230%	54,73	63,13	0,2154%	0,0619%	0,1351%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku - populacja generalna [54]		Oczekiwana długość życia - populacja generalna [54]		Uwzględnione w ramach analizy deterministycznej prawdopodobieństwo zgonu w roku wśród pacjentów z padaczką lekooporną		
	M	K	M	K	M	K	Ogólnie
19	0,0930%	0,0230%	53,77	62,15	0,2503%	0,0619%	0,1518%
20	0,1020%	0,0230%	52,82	61,16	0,2745%	0,0619%	0,1633%
21	0,1070%	0,0220%	51,87	60,18	0,2880%	0,0593%	0,1683%
22	0,1080%	0,0220%	50,93	59,19	0,2907%	0,0593%	0,1696%
23	0,1070%	0,0210%	49,98	58,20	0,2880%	0,0566%	0,1669%
24	0,1050%	0,0220%	49,04	57,22	0,2826%	0,0593%	0,1658%
25	0,1050%	0,0230%	48,09	56,23	0,2826%	0,0619%	0,1672%
26	0,1070%	0,0250%	47,14	55,24	0,2880%	0,0673%	0,1726%
27	0,1100%	0,0270%	46,19	54,26	0,2960%	0,0727%	0,1792%
28	0,1150%	0,0290%	45,24	53,27	0,3095%	0,0781%	0,1885%
29	0,1210%	0,0310%	44,29	52,29	0,3256%	0,0835%	0,1990%
30	0,1280%	0,0340%	43,34	51,30	0,3444%	0,0916%	0,2122%
31	0,1370%	0,0370%	42,40	50,32	0,3686%	0,0996%	0,2279%
32	0,1470%	0,0410%	41,46	49,34	0,3955%	0,1104%	0,2464%
33	0,1600%	0,0450%	40,52	48,36	0,4304%	0,1212%	0,2687%
34	0,1740%	0,0500%	39,58	47,38	0,4680%	0,1346%	0,2937%
35	0,1910%	0,0560%	38,65	46,40	0,5137%	0,1508%	0,3239%
36	0,2100%	0,0630%	37,72	45,43	0,5647%	0,1696%	0,3581%

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku - populacja generalna [54]		Oczekiwana długość życia - populacja generalna [54]		Uwzględnione w ramach analizy deterministycznej prawdopodobieństwo zgonu w roku wśród pacjentów z padaczką lekooporną		
	M	K	M	K	M	K	Ogólnie
37	0,2310%	0,0700%	36,80	44,46	0,6210%	0,1885%	0,3948%
38	0,2540%	0,0780%	35,88	43,49	0,6828%	0,2100%	0,4355%
39	0,2800%	0,0870%	34,97	42,52	0,7525%	0,2342%	0,4814%
40	0,3090%	0,0970%	34,07	41,56	0,8302%	0,2611%	0,5325%
41	0,3410%	0,1090%	33,17	40,60	0,9159%	0,2934%	0,5903%
42	0,3760%	0,1220%	32,29	39,64	1,0096%	0,3283%	0,6533%
43	0,4160%	0,1380%	31,41	38,69	1,1167%	0,3713%	0,7268%
44	0,4590%	0,1550%	30,53	37,74	1,2316%	0,4170%	0,8056%
45	0,5080%	0,1740%	29,67	36,80	1,3626%	0,4680%	0,8947%
46	0,5620%	0,1960%	28,82	35,86	1,5067%	0,5271%	0,9944%
47	0,6220%	0,2200%	27,98	34,93	1,6667%	0,5915%	1,1044%
48	0,6880%	0,2460%	27,15	34,01	1,8425%	0,6613%	1,2247%
49	0,7610%	0,2730%	26,34	33,09	2,0368%	0,7337%	1,3552%
50	0,8380%	0,3030%	25,54	32,18	2,2414%	0,8141%	1,4949%
51	0,9210%	0,3340%	24,75	31,28	2,4617%	0,8972%	1,6434%
52	1,0090%	0,3680%	23,97	30,38	2,6949%	0,9882%	1,8022%
53	1,1020%	0,4040%	23,21	29,49	2,9409%	1,0846%	1,9700%
54	1,1990%	0,4420%	22,47	28,61	3,1972%	1,1862%	2,1454%
55	1,2990%	0,4840%	21,73	27,73	3,4609%	1,2985%	2,3299%
56	1,4040%	0,5290%	21,01	26,86	3,7373%	1,4186%	2,5246%
57	1,5140%	0,5770%	20,30	26,00	4,0263%	1,5467%	2,7294%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku - populacja generalna [54]		Oczekiwana długość życia - populacja generalna [54]		Uwzględnione w ramach analizy deterministycznej prawdopodobieństwo zgonu w roku wśród pacjentów z padaczką lekooporną		
	M	K	M	K	M	K	Ogólnie
58	1,6280%	0,6280%	19,61	25,15	4,3253%	1,6827%	2,9431%
59	1,7490%	0,6810%	18,93	24,31	4,6419%	1,8239%	3,1680%
60	1,8750%	0,7370%	18,25	23,47	4,9710%	1,9730%	3,4029%
61	2,0090%	0,7960%	17,59	22,64	5,3202%	2,1298%	3,6515%
62	2,1510%	0,8580%	16,94	21,82	5,6893%	2,2945%	3,9137%
63	2,3010%	0,9240%	16,30	21,00	6,0783%	2,4696%	4,1909%
64	2,4610%	0,9940%	15,68	20,19	6,4920%	2,6551%	4,4852%
65	2,6310%	1,0700%	15,06	19,39	6,9304%	2,8563%	4,7995%
66	2,8140%	1,1540%	14,45	18,60	7,4009%	3,0783%	5,1401%
67	3,0100%	1,2470%	13,86	17,81	7,9031%	3,3238%	5,5080%
68	3,2210%	1,3520%	13,27	17,03	8,4418%	3,6004%	5,9096%
69	3,4520%	1,4720%	12,70	16,25	9,0293%	3,9160%	6,3549%
70	3,7030%	1,6110%	12,13	15,49	9,6650%	4,2807%	6,8489%
71	3,9790%	1,7730%	11,58	14,73	10,3607%	4,7047%	7,4025%
72	4,2830%	1,9640%	11,04	13,99	11,1232%	5,2030%	8,0268%
73	4,6190%	2,1890%	10,51	13,26	11,9611%	5,7880%	8,7324%
74	4,9910%	2,4560%	10,00	12,55	12,8830%	6,4791%	9,5336%
75	5,4020%	2,7710%	9,49	11,85	13,8945%	7,2905%	10,4404%

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku - populacja generalna [54]		Oczekiwana długość życia - populacja generalna [54]		Uwzględnione w ramach analizy deterministycznej prawdopodobieństwo zgonu w roku wśród pacjentów z padaczką lekooporną		
	M	K	M	K	M	K	Ogólnie
76	5,8560%	3,1390%	9,01	11,17	15,0032%	8,2327%	11,4620%
77	6,3560%	3,5650%	8,54	10,52	16,2137%	9,3158%	12,6059%
78	6,9050%	4,0520%	8,08	9,89	17,5304%	10,5442%	13,8764%
79	7,5050%	4,6010%	7,65	9,29	18,9544%	11,9164%	15,2733%
80	8,1570%	5,2140%	7,23	8,71	20,4841%	13,4327%	16,7961%
81	8,8640%	5,8910%	6,82	8,16	22,1223%	15,0882%	18,4433%
82	9,6260%	6,6310%	6,44	7,64	23,8640%	16,8749%	20,2085%
83	10,4460%	7,4360%	6,07	7,15	25,7106%	18,7914%	22,0917%
84	11,3250%	8,3060%	5,72	6,68	27,6585%	20,8312%	24,0877%
85	12,2660%	9,2460%	5,39	6,24	29,7080%	22,9985%	26,1987%
86	13,2710%	10,2600%	5,07	5,83	31,8560%	25,2942%	28,4240%
87	14,3420%	11,3500%	4,77	5,44	34,0992%	27,7135%	30,7593%
88	15,4840%	12,5260%	4,49	5,07	36,4393%	30,2677%	33,2114%
89	16,7000%	13,7930%	4,22	4,72	38,8729%	32,9552%	35,7778%
90	17,9880%	15,1460%	3,96	4,40	41,3857%	35,7522%	38,4393%
91	19,3640%	16,6160%	3,72	4,10	43,9974%	38,7067%	41,2302%
92	20,8170%	18,1800%	3,49	3,81	46,6744%	41,7546%	44,1012%
93	22,3470%	19,8380%	3,28	3,55	49,4048%	44,8798%	47,0381%
94	23,9530%	21,5900%	3,08	3,31	52,1745%	48,0652%	50,0252%
95	25,6350%	23,4340%	2,89	3,08	54,9709%	51,2901%	53,0458%
96	27,3920%	25,3690%	2,71	2,87	57,7797%	54,5357%	56,0830%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w roku - populacja generalna [54]		Oczekiwana długość życia - populacja generalna [54]		Uwzględnione w ramach analizy deterministycznej prawdopodobieństwo zgonu w roku wśród pacjentów z padaczką lekooporną		
	M	K	M	K	M	K	Ogólnie
97	29,2210%	27,3920%	2,55	2,67	60,5839%	57,7797%	59,1173%
98	31,1200%	29,4990%	2,39	2,49	63,3684%	60,9996%	62,1294%
99	33,0860%	31,6870%	2,25	2,32	66,1172%	64,1750%	65,1014%
100	35,1160%	33,9490%	2,12	2,17	68,8156%	67,2816%	68,0133%

14.6. Technika analityczna - szczegóły

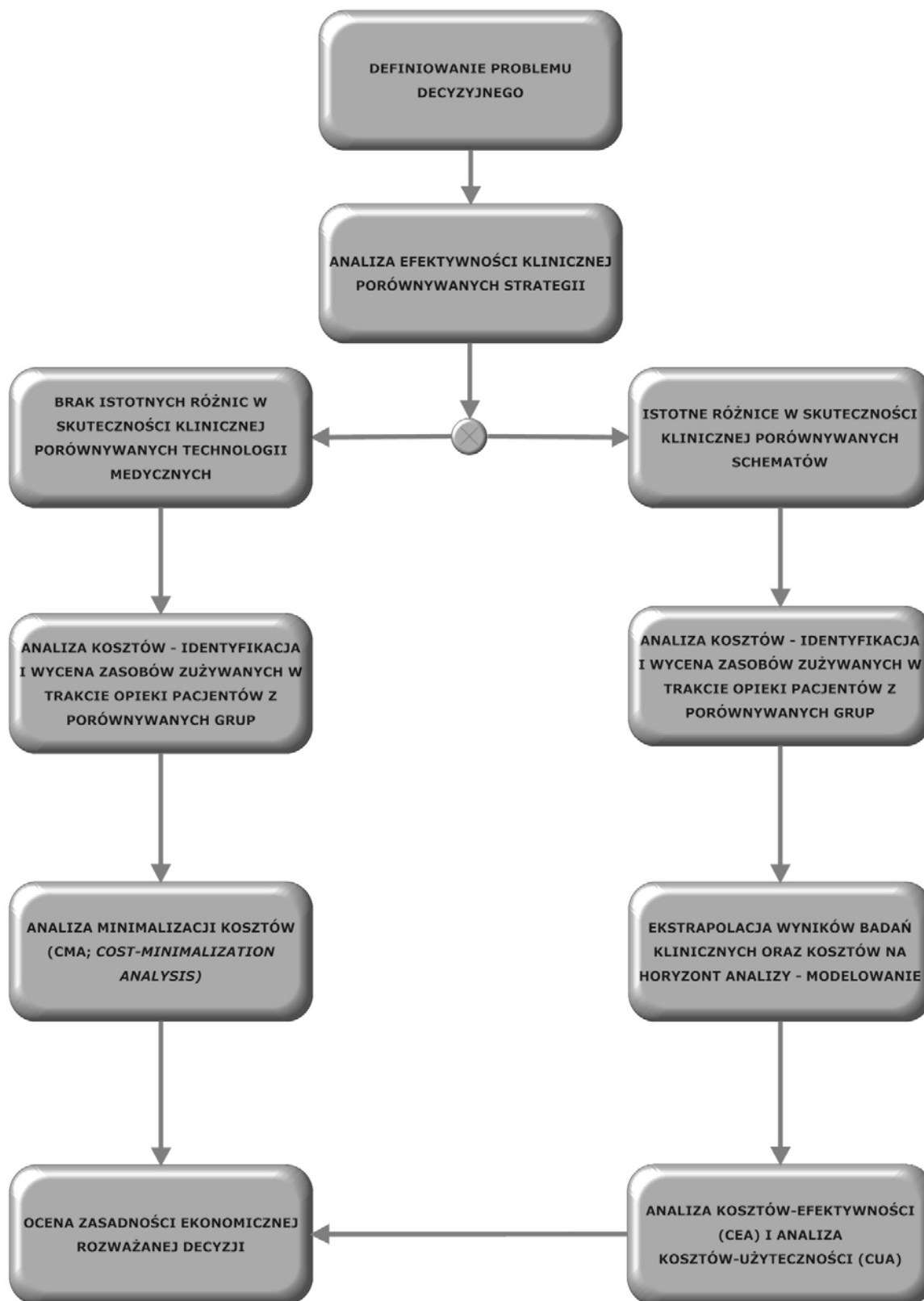
Przy braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimalization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich



Rysunek 8. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.**14.6.1. Analiza kosztów-użyteczności**

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY) lub równoważniki lat życia w pełnym zdrowiu (ang. *Healthy-Year Equivalent*; HYE); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji) [3].

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [57] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [137] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [138], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 w Polsce określony został na kwotę 33 181 PLN, obowiązująca do 31.11.2012 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 99 543 PLN (3 x 33 181 PLN) [139].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 33 181 PLN [3].

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie (QALYG>0) oraz ICUR < 3 x 33 181 (99 543 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie (QALYG<0) oraz ICUR > 3 x 33 181 (99 543 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Na podstawie wartości parametru INMB w ramach probabilistycznej analizy określono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że oceniana interwencja jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora.

14.6.2. Analiza wartości uzyskanych informacji

Na podstawie wartości uzyskanych informacji I rzędu dokonano wyboru optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu i określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej (ang. *expected value of perfect information*; EVPI) współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 99 543 PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu.

Wartość obliczono ze wzoru:

$$EVPI = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\max(NMB_{i,n}) - NMB_n^{i=1}),$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość pełnej informacji wyboru strategii 1 ($i=1$),

N – liczba etapów symulacji,

i – numer strategii,

$NMB_n^{i=1}$ - współczynnik korzyści monetarnej netto n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1 ($i=1$),

$\max(NMB_{i,n})$ - maksymalna wartość NMB n-tego etapu symulacji (dla $i=1$ lub $i=2$)

Wartość parametru EVPI określa średnią utraconą korzyść monetarną wynikającą z wyboru jednej z porównywanych strategii [17], [22], [23], [24].

EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór. Im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. Inaczej parametr określa koszt, który decydent musi ponieść w celu wyeliminowania niepewności podjętej decyzji [17], [22], [23], [24].

Przykład: wartość EVPI dla ocenianej strategii równa 200 PLN oznacza, że wybór ocenianej strategii zamiast komparatora wiąże się z utratą korzyści finansowej w wysokości 200 PLN (płatnik musi ponieść koszt 200 PLN za zdarzenie, że wybór ocenianej strategii jako optymalnej jest poprawny).

14.6.3. Analiza minimalizacji kosztów

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Przy braku istotnej statystycznie różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

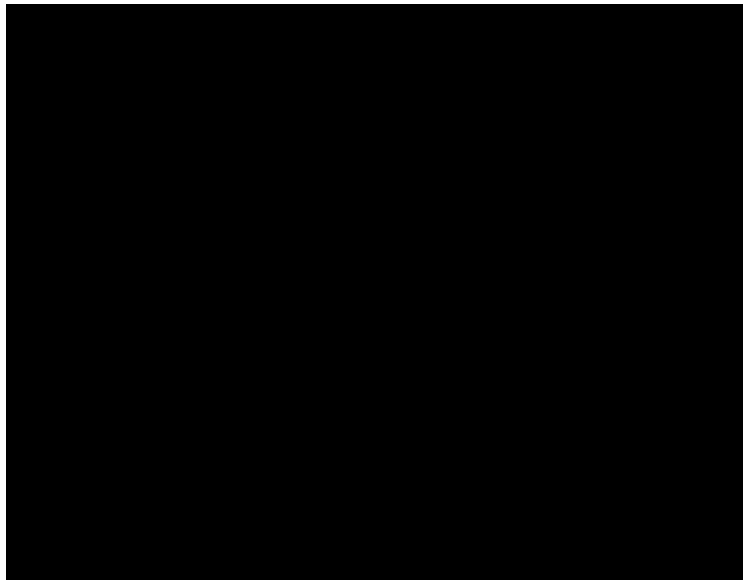
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

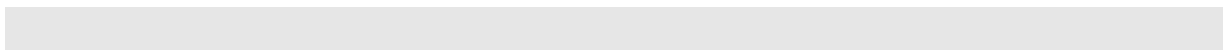


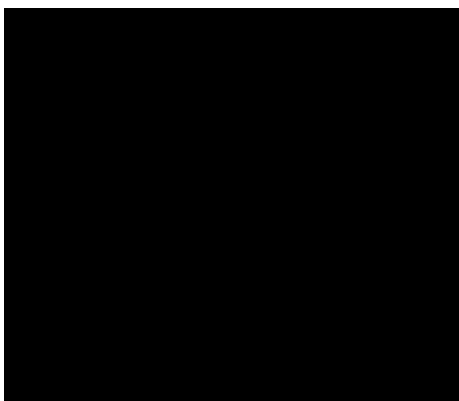
**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta
decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania
produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej
leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym
uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku
18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek
stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany
(III linia leczenia) w warunkach polskich**

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



██████████, kwiecień 2012





Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

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

Adres korespondencyjny

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted] kierownictwo prac, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]



Spis treści

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu.....	4
Kluczowe informacje z analizy	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet	13
2.1. Oceniana interwencja i sposób refundacji	14
2.2. Perspektywa analizy	15
2.3. Horyzont czasowy niniejszej analizy	15
2.4. Scenariusze porównywane.....	17
2.5. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji.....	19
2.6. Analiza wpływu na skutki zdrowotne	53
2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu.....	54
2.8. Analiza wrażliwości.....	56
3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	58
3.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny	58
3.2. Scenariusz minimalny	62
3.3. Scenariusz maksymalny.....	66
3.4. Scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®	70
3.5. Wyniki analizy wrażliwości	74
3.6. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet.....	77
4. Analiza zużytych zasobów	81
5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne.....	89
6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	93
7. Aspekty etyczne i społeczne.....	95
8. Dyskusja	100
9. Wnioski końcowe	106
10. Bibliografia	109
11. Spis tabel	118
12. Spis rysunków i wykresów	120

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
DDD	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; Zdefiniowana dzienna dawka
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
Epi-lo	Padaczka lekooporna

ERRATA

Zastrzeżenie 1.

Treść zastrzeżenia (MZ-PLR-460-15297-2/BR/12): „w analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie oszacowano rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§6 ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia)”

Komentarz:

W poprzedniej wersji raportu z analizy wpływu na budżet bezpośrednio nie przedstawiono wielkości populacji pacjentów aktualnie stosujących retygabinę we wnioskowanym wskazaniu (przedstawiono wyłącznie argumentację przemawiającą za brakiem uwzględnienia tych pacjentów w prognozie wydatków z budżetu płatnika publicznego). Wskazana nieścisłość poprawiono, rozwijając fragment sugerujący brak stosowania retygabiny wśród polskich pacjentów z padaczką.

Poczynione zmiany (wiersz 6-11 na stronie 21 raportu z analizy wpływu na budżet):

Było	Jest
W obliczeniach założono, że przed refundacją retygabina nie jest stosowana przez pacjentów (stosowanie retygabiny nierefundowanej wiązałoby się dla pacjenta z wysokim kosztem, stąd brak wykorzystania nierefundowanych leków Trobalt® wydaje się wysoce prawdopodobny).	Na podstawie informacji uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego ustalono, że aktualnie retygabina nie jest stosowana przez pacjentów z analizowanej populacji (niewielka sprzedaż od momentu wejścia na rynek). Tym samym ustalono, że w chwili obecnej roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia lekowa jest stosowana jest równa 0. Co więcej ze względu na fakt, że stosowanie retygabiny nierefundowanej wiązałoby się dla pacjenta z wysokim kosztem, nie należy się spodziewać wzrostu wykorzystania nierefundowanych leków Trobalt® w horyzoncie analizy.

Zastrzeżenie 2.

Treść zastrzeżenia (MZ-PLR-460-15297-2/BR/12): „nie podano danych bibliograficznych dla publikacji Zieliński i wsp., na którą powołują się w szacowaniach populacji autorzy analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§8 pkt 1 Rozporządzenia). Wobec tego nie można ocenić wiarygodności przedstawionych danych.”

Komentarz:

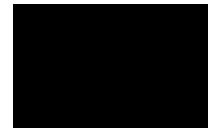
W raporcie analizy wpływu na budżet nie podano bezpośredniej referencji do pracy Zielińskiego JJ z 1974 roku gdyż nie jest ona w Polsce dostępna. Przedstawiony współczynnik epidemiologiczny, zgodnie ze wskazanym w poprzedniej wersji odnośniku literaturowym, określono na podstawie wyników opublikowanego przeglądu baz danych przeprowadzonego przez Pugliatti i wsp.¹ (referencja [63] w raporcie z analizy wpływu na budżet).

Poczynione zmiany (wiersz 28 – 35 na stronie 21 aktualnego raportu z analizy wpływu na budżet):

Było	Jest
<i>W Polsce najbardziej aktualne informacje epidemiologiczne dla padaczki pochodzą z badania opublikowanego w 1974 roku przez Zielińskiego i wsp. i informują o wskaźniku chorobowości</i>	<i>W Polsce najbardziej aktualne dane epidemiologiczne dla padaczki pochodzą z badań przeprowadzonych w latach siedemdziesiątych w Warszawie i informują o wskaźniku chorobowości wynoszącym 7,8</i>

¹ Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P: Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2224-33.

wynoszącym 7,8 przypadków na 1 000 osób z populacji ogólnej [63].	przypadków na 1 000 osób z populacji ogólnej [138] oraz zapadalności wynoszącej 21,2 przypadku na 100 tys osób [139].
	<p>[138] Zielinski JJ. <i>Epidemiology and medical and social problems of epilepsy in Warsaw. Final report on research program No. 19-P-58325-F-01.</i> Washington, DC: DHEW Social and Rehabilitation Service 1974. Cytowane za [64].</p> <p>[139] Kuran W, Buksowicz C, Golczyk-Wojnar A, Horyd W, Koziak M, Lipczyńska-Lojkowska W, Niedzielska K, Popielarska A, Witkowska-Olearska K, Zieliński JJ. [Epileptic seizures among the population of Mokotów: incidence and prognosis]. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 1983 Jan-Feb;17(1):33-40. Polish. PubMed PMID: 6877498.</p>

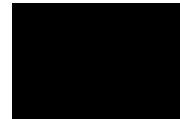


Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Niniejsza analiza pozwoliła określić wpływ na budżet płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) a także obciążenie finansowe pacjentów wynikające z podjęcia decyzji dotyczącej współfinansowania ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych terapii wspomagającej dorosłych pacjentów z padaczką o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) z wykorzystaniem produktu leczniczego Trobalt® (retygabina).
- ❖ Koszt dziennego stosowania retygabiny w dawce 900 mg/d dla płatnika publicznego (NFZ) w warunkach polskich mieścić się będzie w zakresie od [REDACTED] w zależności od obowiązujących w danym momencie regulacji prawnych (wysokości ustawowej marży hurtowej). Dawka DDD, stanowi tymczasową dawkę DDD WHO określoną na podstawie charakterystyki produktu leczniczego, do ustalenia dawki wynikającej z rynku sprzedaży retygabiny. Dlatego w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dawkę 750 mg. Koszt dziennego stosowania retygabiny w dawce 750 mg wynosić będzie od [REDACTED] w zależności od marży hurtowej. Na uwagę zasługuje, że w ramach opracowania modelowano etap miareczkowania dawki retygabiny stąd wysokość DDD ma potencjalny wpływ wyłącznie na wysokość limitów finansowania i cen poszczególnych wariantów opakowań Trobalt®.
- ❖ Szacowana liczba pacjentów kontynuujących leczenie retygabiną wynosi na koniec horyzontu czasowego (po ustaleniu równowagi na rynku sprzedaży) wynosi około: [REDACTED] w przypadku uwzględnienia 100% skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię lub [REDACTED] w przypadku scenariusza najlepiej dopasowanego do historycznych danych sprzedażowych leków Keppra®.
- ❖ Ustalono, że umieszczenie ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych będzie związane z kosztem refundacji retygabiny z perspektywy płatnika publicznego (kwotą refundacji NFZ) ustalonym na poziomie: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] w 2015 roku przy założeniu stosowania retygabiny u wszystkich pacjentów u których wystąpi potrzeba zastosowania kolejnego leku zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym lub [REDACTED] odpowiednio w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku przy scenariuszu najbardziej dopasowanym do dynamiki sprzedaży leków Keppra®.
- ❖ Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania retygabiny w leczeniu dodanym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną przy uwzględnieniu 100% skłonności lekarzy prowadzących terapię do stosowania retygabiny będzie związane [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] w 2015 roku. W ramach scenariusza najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków lewetiracetamu ustalono, że [REDACTED]
[REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego wynosić będą: [REDACTED]
[REDACTED]
- ❖ Podjęcie rozważanej w opracowaniu decyzji będzie generowało dla pacjentów [REDACTED], których wysokość będzie mieściła się w zakresie [REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- ❖ Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne świadczą, iż do końca 2015 roku skumulowana liczba lat życia skorygowanych jakością wśród pacjentów z analizowanej populacji wzrosło o [REDACTED] dla wariantów uwzględniających 100% skłonność preskrypcyjną [REDACTED] przy uwzględnieniu scenariusza wielkości ocenianej populacji najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®.
- ❖ Ustalono, że realizacja scenariusza nowego spowoduje pełną odpowiedź u około [REDACTED] dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo przy uwzględnieniu 100% skłonności lekarzy prowadzących terapię do stosowania retygabiny lub [REDACTED] przy uwzględnieniu scenariusza najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®.
- ❖ W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych dotyczącej rozważanej decyzji zwrócono uwagę na możliwość: zapewnienia równego dostępu do świadczeń spełniających warunki gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz poprawy satysfakcji z leczenia wśród analizowanych pacjentów.



Streszczenie

Cel analizy

Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej współfinansowania ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) z wykorzystaniem produktu leczniczego Trobalt® (retygabina).

Metody przeprowadzenia analizy

W ramach niniejszego opracowania założono umieszczenie analizowanego produktu leczniczego w Wykazie refundowanych leków i wyrobów medycznych z zamiarem zastosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym padaczki lekoopornej (dla jednostki chorobowej „Padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”).

Koszt stosowania retygabiny został określony na podstawie cen zbytu netto proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., wynoszących: Trobalt® Starter (21 tab. x 50 mg+ 42 tab. x 100 mg) – ██████████, Trobalt® (50 mg x 84 tab.) – ██████████ Trobalt® (50 mg x 21 tab.) – ██████████ Trobalt® (100 mg x 84 tab.) – ██████████, Trobalt® (200 mg x 84 tab.) – ██████████ Trobalt® (300 mg x 84 tab.) – ██████████ Trobalt® (400 mg x 84 tab.) – ██████████.

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696.) [57].

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z ośmiu ośrodków medycznych o różnym poziomie referencyjności oraz eksperta ds. rozliczeń z NFZ, a także w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną [133].

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez ██████████ [52].

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z padaczką o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny, topiramatu lub wigabatryny) (**P**),
- ocenianą interwencją jest stosowanie retygabiny w leczeniu wspomagającym (dodanym; ang. *add-on*) pacjentów z analizowanej populacji (**I**) [66],
- schematem alternatywnym dla ocenianej interwencji jest stosowanie placebo w analizowanym wskazaniu, rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo (**C**),

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- do efektów zdrowotnych (**O**) uwzględnionych w niniejszej analizie należą: odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja o $\geq 50\%$ częstotliwości napadów padaczkowych, pełna odpowiedź na leczenie definiowana jako całkowita redukcja napadów padaczkowych (brak napadów padaczkowych wśród analizowanych pacjentów) oraz rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (uwzględniono bezpośredni wpływ ocenianej technologii lekowej na wskazane efekty zdrowotne).

W analizie porównano nakłady finansowe ponoszone w ramach opieki nad dorosłym pacjentem z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leków z grupy Epi-lo osobno z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy stosowanie produktu leczniczego Trobalt® w leczeniu wspomagającym analizowanych pacjentów będzie objęte współfinansowaniem ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje wpisanie produktu leczniczego Trobalt® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., punkt początkowy analizy został ustalony na pierwszy dzień ostatniego kwartału 2012 roku - jest to realny okres rozpoczęcia współfinansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego Podmiotu odpowiedzialnego.

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania refundowanego produktu leczniczego Trobalt® przeprowadzono symulację wysokości wydatków z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych do końca 2015 roku (zgodnie z wynikami modelowania tak określony horyzont czasowy obejmuje czas do ustalenia się równowagi na rynku, czyli do momentu, od którego średnia tygodniowa zmiana wielkości populacji pacjentów stosujących refundowaną retygabinę we wskazaniu refundacyjnym nie przekracza (por. rozdział 2.5.3.)).

Liczebność analizowanej populacji pacjentów określono na podstawie:

- danych NFZ dotyczących liczby sprzedanych w warunkach ambulatoryjnych opakowań leków przeciwpadaczkowych w okresie od stycznia 2008 do końca IV kwartału 2011 roku (zgodnie z informacjami z załączników IV.13.1. Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia [104], [105], [106], [107], [108]),
- wyników badania obserwacyjnego przeprowadzonego w grupie 6 193 pacjentów z padaczką w warunkach polskich [97], [98],
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów z dziedziny neurologii w Polsce oraz
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w warunkach polskich wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie (por. [133]).

Przeprowadzone obliczenia świadczą, że liczba dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej interwencji wynosi około

Wyniki przeprowadzonej oceny wielkości populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej świadczą, że w horyzoncie analizy (od 1 października 2012 roku do końca 2015 roku) stosowanie retygabiny w proponowanym wskazaniu refundacyjnym i przy uwzględnieniu 100% skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię rozpocznie około ww. pacjentów (od Uwzględniając scenariusz najlepiej dopasowanej dynamiki wzrostu sprzedaży retygabiny do dynamiki wzrostu historycznej sprzedaży Keppra® stosowanie retygabiny w proponowanym wskazaniu refundacyjnym rozpocznie około



dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej interwencji.

Wyniki oceny wielkości analizowanej populacji świadczą, że w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Trobalt[®], przy założeniu 100% skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię, w kolejnych latach terapię retygabiną rozpocznie:

- [REDACTED] pacjentów jeszcze w 2012 roku,
- [REDACTED] pacjentów w 2013 roku,
- [REDACTED] pacjentów w 2014 roku i
- [REDACTED] pacjentów w 2015 roku.

W przypadku oceny skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię na podstawie dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra[®] (scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra[®]) określono, że stosowanie retygabiny rozpocznie [REDACTED] pacjentów jeszcze w 2012 roku, [REDACTED] pacjentów w 2013 roku, [REDACTED] pacjentów w 2014 roku oraz [REDACTED] pacjentów w 2015 roku.

Mając na uwadze, iż część pacjentów rozpoczynających leczenie retygabiną nie będzie kontynuowało terapii ze względu na brak odpowiedzi lub nietolerancję leczenia określono, że w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Trobalt[®], przy założeniu 100% skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię, stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu będzie kontynuować:

- [REDACTED] pacjentów pod koniec 2012 roku,
- [REDACTED] pacjentów pod koniec 2013 roku,
- [REDACTED] pacjentów pod koniec 2014 roku i
- [REDACTED] pacjentów pod koniec 2015 roku.

W przypadku oceny skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię na podstawie dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra[®] określono, że stosowanie retygabiny będzie kontynuować: [REDACTED] pacjentów pod koniec 2012 roku, [REDACTED] pacjentów pod koniec 2013 roku, [REDACTED] pacjentów pod koniec 2014 roku oraz [REDACTED] pacjentów pod koniec 2015 roku.

Wyniki analizy

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych towarzyszyć będą dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego ustalone na poziomie:

- [REDACTED] w 2012 roku,
- [REDACTED] w 2013 roku,
- [REDACTED] w 2014 roku oraz
- [REDACTED] w 2015 roku.

Dodatkowe nakłady finansowe z perspektywy pacjenta towarzyszące pozytywnej decyzji refundacyjnej określono na poziomie:

- [REDACTED] w 2012 roku,
- [REDACTED] w 2013 roku,
- [REDACTED] w 2014 roku oraz
- [REDACTED] w 2015 roku.

W ramach scenariusza najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków lewetiracetamu ustalono, że dodatkowe nakłady z perspektywy płatnika publicznego wynosić będą: [REDACTED] w 2012 roku, [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku oraz [REDACTED] w 2015 roku, podczas gdy dodatkowe nakłady finansowe pacjentów ustalono na poziomie: [REDACTED] w 2012 roku, [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku oraz [REDACTED] w 2015 roku.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne świadczą, iż w horyzoncie analizy stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu **zniweluje napady padaczkowe u dorosłych pacjentów** z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo przy uwzględnieniu 100% skłonności lekarzy prowadzących terapię do stosowania retygabiny lub przy uwzględnieniu scenariusza wielkości ocenianej populacji najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®.

Do końca 2015 roku skumulowana liczba lat życia skorygowanych jakością wśród pacjentów z analizowanej populacji wzrosło o dla wariantów uwzględniających 100% skłonność preskrypcyjną lub przy uwzględnieniu scenariusza wielkości ocenianej populacji najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®.

Przy założeniu stosowania retygabiny u wszystkich pacjentów u których wystąpi potrzeba zastosowania kolejnego leku zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym w 2012 roku uzyskanych zostanie lat życia skorygowanych jakością; w 2013 roku – w 2014 roku – a w 2015 roku – lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Rozpatrując scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki wzrostu podaży na leki Keppra® ustalono, że wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość wyniesie: w 2015 roku.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na system ochrony zdrowia wskazują, że realizacja „nowego scenariusza”, uwzględniającego współfinansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® w terapii wspomagającej dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych, których stosowanie aktualnie jest refundowane we wskazaniu padaczka oporna na leczenie (gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát lub wigabatryna) będzie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy pacjenta.

Oceniana technologia lekowa spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. [125] w następującym zakresie:

- wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych związanych z obniżoną jakością życia (napadów padaczkowych),
- wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukuje ryzyko wystąpienia urazów powstałych w trakcie napadu padaczkowego),
- poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia napadów padaczkowych może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana (zapobiega przedwczesnemu zgonowi, który jest konsekwencją napadu padaczkowego),
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo,
- w ramach analizy ekonomicznej określono w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w przypadku zastosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z uwzględnieniem leku z grupy Epi-lo w odniesieniu do dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo [133].



W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych zwrócono ponadto uwagę na możliwość zwiększenia poziomu satysfakcji analizowanych pacjentów z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi nowego leku o unikatowym mechanizmie działania.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt® (retygabina; GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.) stosowanego w terapii wspomagającej (dodanej) dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej trzech nieskutecznych próbach leczenia (lekami refundowanymi w padaczce oraz co najmniej jednym lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie) w horyzoncie czasowym od IV kwartału 2012 roku do końca 2015 roku.

Analiza została opracowana w związku z ubieganiem się przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., o współfinansowanie produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) ze środków publicznych w wyżej wymienionym wskazaniu (w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).



2. Metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej współfinansowania ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w terapii wspomagającej z wykorzystaniem produktu leczniczego Trobalt[®], przeprowadzanej wśród dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem aktualnie refundowanych leków stosowanych w padaczce odpornej na leczenie (gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny, topiramatu lub wigabatryny).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Zespół [redacted] [52].

Analiza została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii lekowych stanowiących załącznik do nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku [1] oraz przy uwzględnieniu Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [127].

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z padaczką o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) **(P)**,
- ocenianą interwencją jest stosowanie retygabiny w leczeniu wspomagającym wśród pacjentów z analizowanej populacji (dodanym; ang. *add-on*) **(I)** [66],
- komparatorem dla ocenianej interwencji jest stosowanie placebo w analizowanym wskazaniu **(C)**,
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja o $\geq 50\%$ częstotliwości napadów padaczkowych, pełna odpowiedź na leczenie definiowana jako całkowita redukcja napadów padaczkowych (brak napadów padaczkowych wśród analizowanych pacjentów) oraz rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (uwzględniono bezpośredni wpływ ocenianej technologii lekowej na wskazane efekty zdrowotne).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i osobno pacjenta ponoszone w ramach opieki nad dorosłym pacjentem z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej terapii lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (**„scenariusz istniejący”**) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy stosowanie produktu leczniczego Trobalt® w leczeniu dodanym analizowanych pacjentów będzie objęte współfinansowaniem ze środków publicznych (**„nowy scenariusz”**; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet analizowano cztery scenariusze oceny wielkości analizowanej populacji: **scenariusz najbardziej prawdopodobny**, **scenariusz minimalny**, **scenariusz maksymalny** i **scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®** [1], [133] (por. rozdział 2.5.3.).

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [118].

2.1. Oceniana interwencja i sposób refundacji

Ocenianą interwencją stanowi stosowanie produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) [113].

W ramach niniejszego opracowania założono umieszczenie analizowanego produktu leczniczego w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z zamiarem zastosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym padaczki lekoopornej (w zakresie wskazań refundacyjnych „Padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co



najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”) [113], [133].

Zgodnie z wynikami analizy sposobów finansowania leczenia przeciwpadaczkowego w Polsce przedstawionymi w przeprowadzonej przez [REDAKCYJA] Analizie problemu decyzyjnego [113] założono, że poszczególne warianty opakowań produktu leczniczego Trobalt® będą zaliczone do kategorii najwyższej dostępności dla pacjenta (odpłatność ryczałtowa za opakowanie) oraz będą zaliczone do jednej grupy limitowej.

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696.) [57].

2.2. Perspektywa analizy

Analizowany problem decyzyjny obejmuje współfinansowanie ze środków publicznych stosowania produktu Trobalt® w analizowanym wskazaniu w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Przedstawiony sposób finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych uwzględnia współpłacenie pacjenta za oceniany produkt (na poziomie ryczałtu za opakowanie jednostkowe).

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz osobno z perspektywy pacjenta.

2.3. Horyzont czasowy niniejszej analizy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje wpisanie produktu leczniczego Trobalt® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

medycznych. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., punkt początkowy analizy został ustalony na pierwszy dzień ostatniego kwartału 2012 roku - jest to realny okres rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego Podmiotu odpowiedzialnego.

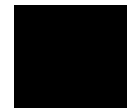
Mając powyższe na uwadze, w ramach niniejszej analizy oceniono wpływ podjęcia rozważanej decyzji na jednoroczny budżet płatnika publicznego i konsekwencje finansowe dla pacjentów począwszy od 2012 roku.

Horyzont niniejszej analizy obejmuje czas do ustalenia się równowagi na rynku, tj. do momentu, od którego średnia tygodniowa zmiana wielkości populacji pacjentów stosujących refundowaną retygabineę w analizowanym wskazaniu nie przekracza [REDACTED]. Zgodnie z wynikami modelowania wskazana sytuacja nastąpi w drugiej połowie sierpnia 2015 roku (od 151. tygodnia analizy; por. rozdział 2.5.3.).

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania refundowanego produktu leczniczego Trobalt® przeprowadzono symulację wysokości nakładów z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla czterech kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) – oceniono wpływ na budżet zwiększenia dostępu do ocenianej technologii lekowej wśród pacjentów z analizowanej populacji od IV kwartału 2012 roku do końca 2015 roku (obserwację zakończono miesiąc po ustaleniu się równowagi na rynku).

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

* założono, że taka zmiana nie będzie istotnie wpływać na budżet płatnika publicznego i wynika przede wszystkim ze wzrostu całego rynku leków przeciwpadaczkowych stosowanych wśród pacjentów z padaczką oporną na leczenie; średni roczny wzrost wielkości populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie w latach 2009 - 2011 został ustalony na poziomie 5,1% (od 2,9% do 6,6%), czyli w przybliżeniu od 0,06% do 0,13% w tygodniu.



Tak przedstawione wyniki analizy wpływu na budżet pozwolą ująć szacowany zakres wydatków związanych z ocenianą technologią lekową w corocznym planie finansowym Narodowego Funduszu Zdrowia.

2.4. Scenariusze porównywane

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i osobno pacjenta ponoszone w ramach opieki nad pacjentem z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leków aktualnie refundowanych w padaczce odpornej na leczenie w przypadku braku finansowania ze środków publicznych stosowania produktu Trobalt® (istniejący scenariusz) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o wpisaniu analizowanej technologii lekowej do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wynikającego z niego stosowania refundowanego produktu leczniczego Trobalt® w leczeniu wspomagającym wśród dorosłych pacjentów z analizowanej populacji (nowy scenariusz).

Jako schemat alternatywny dla ocenianej technologii lekowej wybrano brak interwencji (placebo; kontynuacja dotychczasowego schematu leczenia w skojarzeniu z placebo; schemat uwzględniony w ramach istniejącej praktyki klinicznej).

Wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie z wykorzystaniem standardowego schematu leczenia uwzględniającego leki z grup: „padaczka” i „padaczka oporna na leczenie” lekarz prowadzący terapię może zastosować inny lek z grupy Epi-lo niż dotychczas stosowany – wówczas stosowanie retygabiny w ramach scenariusza nowego opóźni stosowanie tego wybranego leku z grupy Epi-lo w przypadku jej niepowodzenia.

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego określono, że w praktyce klinicznej czas uzyskania odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem leków z grupy Epi-Lo z reguły wynosi od 3 do 6 miesięcy. Meta-analiza badań klinicznych wykazała, że odpowiedź na standardowe leki przeciwpadaczkowe (nie uwzględniono retygabiny) dotyczy około 35% pacjentów z analizowanej populacji [126]. Na tej podstawie można określić, że czas do uzyskania odpowiedzi wśród 99% pacjentów stosujących leki z grupy Epi-lo, przy dostępie do wszystkich schematów leczenia uwzględniających substancje czynne z tej grupy (brak zastosowania wcześniej więcej niż jednego leku z grupy Epi-Lo) wyniesie od 30 do 60 miesięcy. Jest to okres przekraczający horyzont czasowy niniejszej analizy (39 miesięcy, por. rozdział 2.3.). Tym samym efektywność kliniczną terapii w ramach scenariusza istniejącego określono na poziomie standardowej terapii w skojarzeniu z placebo. Co

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

więcej zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeprowadzonych przez [REDAKTOR] analizie problemu decyzyjnego [113] i analizie ekonomicznej [133] nie modelowano schematów leczenia przeciwpadaczkowego z wykorzystaniem substancji czynnych zakwalifikowanych do grupy „Padaczka” i „Padaczka oporna na leczenie”.

Szczegóły dotyczące wyboru schematu alternatywnego przedstawiono w przeprowadzonych przez [REDAKTOR] Analizie problemu decyzyjnego [113] i Analizie ekonomicznej [133].

Co więcej w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet realizując konserwatywne podejście do rozważanej decyzji nie uwzględniono kategorii kosztu stosowania leków z grupy Epi-lo.

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono stosowania lakozamidu (Vimpat®) w analizowanym wskazaniu.

Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania lakozamidu w III linii leczenia przeciwpadaczkowego [109] świadczy, że w przypadku pomyślnego dla Podmiotu odpowiedzialnego za Vimpat® zakończenia negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia lakozamid w analizowanym wskazaniu będzie komparatorem dla ocenianej interwencji.

W chwili obecnej (kwiecień 2012 roku) stosowanie produktu leczniczego Vimpat® w leczeniu III linii padaczki nie jest finansowane ze środków publicznych. Co więcej Projekt Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przekazany do uzgodnień zewnętrznych w dniu 17 kwietnia 2012 roku pomimo pozytywnej rekomendacji dotyczącej refundacji leków Vimpat® nie uwzględnia wskazanej refundacji preparatów lakozamidu.

Tym samym w ramach niniejszej analizy, ze względu na niepewność dotyczącą refundacji produktu leczniczego Vimpat® (niepewnością dotyczącą wyników negocjacji cenowych pomiędzy Ministerstwem Zdrowia i Podmiotem odpowiedzialnym za Vimpat®), nie uwzględniono lakozamidu, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i scenariuszu przyszłym.

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


Tabela 1. Strategie farmakoterapii w ramach porównywanych scenariuszy wśród pacjentów z padaczką.

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

2.5. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji

2.5.1. Charakterystyka analizowanej populacji pacjentów

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Trobalt® [66] oraz przy uwzględnieniu proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., zakresu wskazań refundacyjnych [113].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [66] Trobalt® wskazany jest do stosowania jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób z padaczką w wieku 18 lat i więcej.

Podmiot odpowiedzialny, firma GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., proponuje dodanie w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

medycznych kolejnej grupy limitowej, w ramach której stosowanie retygabiny w terapii dodanej padaczki lekoopornej będzie współfinansowane ze środków publicznych ale wyłącznie w sytuacji braku tolerancji lub braku skuteczności stosowania leków przeciwpadaczkowych z grupy Epi-Lo.

Robocza nazwa proponowanego zakresu wskazań refundacyjnych brzmi „padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)” (por. rozdział 2.1.).

Ze względu na charakter wnioskowanego sposobu finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, umożliwiającą kontrolę ordynacji ocenianego produktu na takim samym poziomie jak występuje obecnie przy stosowaniu leków z grupy Epi-lo, w ramach niniejszej analizy w porozumieniu z Podmiotem odpowiedzialnym, firmą GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., uwzględniono możliwość stosowania produktu Trobalt® wyłącznie w leczeniu wspomagającym analizowanych pacjentów.

Nie zidentyfikowano przesłanek sugerujących możliwość nadużywania ocenianej technologii lekowej w przypadku jej finansowania ze środków publicznych na zasadach proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny.



Tym samym populację docelową dla stosowania ocenianej interwencji stanowią dorośli pacjenci z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) [113].

W obliczeniach założono, że przed refundacją retygabina nie jest stosowana przez pacjentów (stosowanie retygabiny nierefundowanej wiązałoby się dla pacjenta z wysokim kosztem, stąd brak wykorzystania nierefundowanych leków Trobalt® wydaje się wysoce prawdopodobny).

2.5.2. Liczebność populacji pacjentów z padaczką lekooporną wg informacji epidemiologicznych i danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia [104], [105], [106], [107], [108]

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym i stanowi istotny problem społeczny z powodu między innymi szerokiego rozpowszechnienia. Na całym świecie na padaczkę choruje około 50 milionów osób [114], [117]. W Europie schorzenie to dotyczy 6 milionów osób [65], natomiast w Polsce padaczka dotyczy około 300-400 tysięcy osób (w przybliżeniu 1% populacji) [114], [115], [116]. Przyjmując 1% wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100 000 – 120 000 [100].

Średnie rozpowszechnienie padaczki (na 1 000 osób) w Europie bez względu na wiek pacjentów wynosi 5,2 (95% CI: 3,3 - 7,8), dla pacjentów dorosłych 5,5 (95% CI: 5,3 - 6,3) a w przypadku dzieci 4,1 (95% CI: 3,5 - 5,1) [63].

W Polsce najbardziej aktualne informacje epidemiologiczne dla padaczki pochodzą z badania opublikowanego w 1974 roku przez Zielińskiego i wsp. i informują o wskaźniku chorobowości wynoszącym 7,8 przypadków na 1 000 osób z populacji ogólnej [63]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wskazuje, że tylko 70% pacjentów z padaczką jest skutecznie leczonych z wykorzystaniem schematu podstawowego [65]. Informacje WHO potwierdzają eksperci w ramach badania kwestionariuszowego, którego wyniki sugerują, że pacjentów z padaczką lekooporną jest w Polsce około 30% (zakres min.-maks.: od 12,5 do 35,0%; por. wyniki badania kwestionariuszowego przedstawione w [133]).

Ocenę wielkości populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie przeprowadzoną z wykorzystaniem informacji epidemiologicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 2. Estymacja wielkości analizowanej populacji na podstawie danych epidemiologicznych.

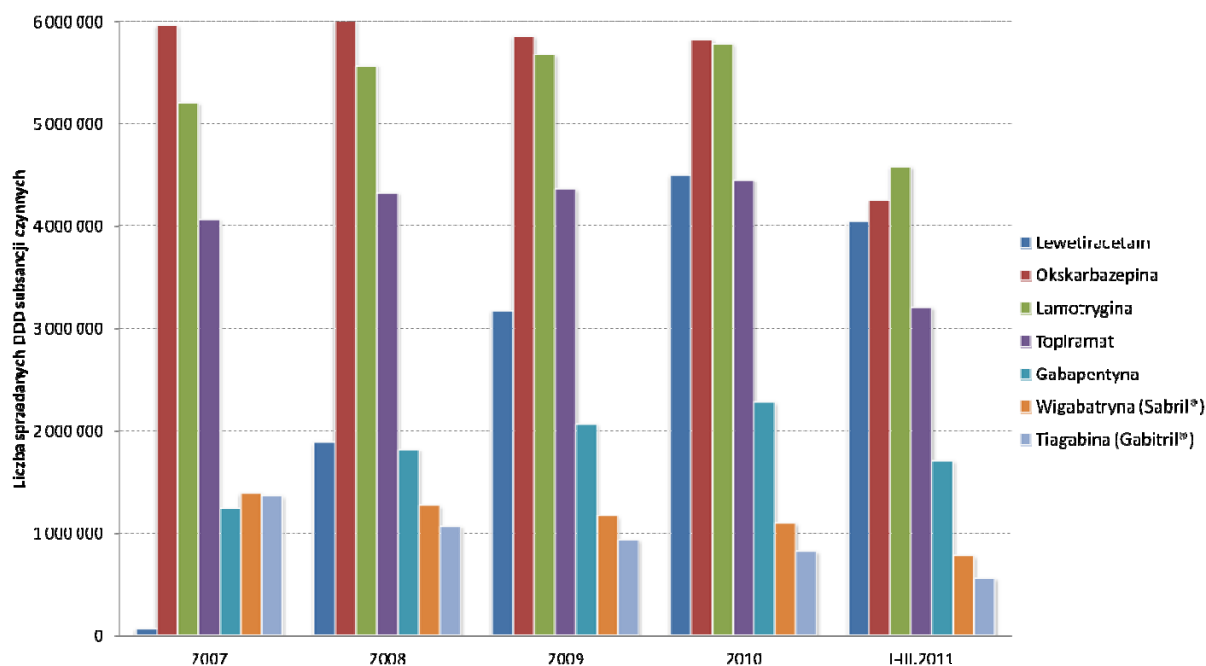
Parametr	Wartość	Referencje
Populacja na początku 2010 (POP)*	██████████	[62]
Współczynnik chorobowości w Polsce z 1974 roku (P1)	██████	[63]
Współczynnik chorobowości w Europie (P2)	██████	
Odsetek pacjentów opornych na leczenie (O)	██████	[65] i wyniki badania kwestionariuszowego [133]
Liczba pacjentów z padaczką w Polsce na początku 2010 roku	██████████████████	= POP x P1 lub = POP x P2
Liczba pacjentów lekoopornych w Polsce na początku 2010 roku	██████████████████	= POP x P1 x O lub = POP x P2 x O

* w obliczeniach wybrano 2010 rok jako referencyjny gdyż na wyniki porównania wielkości populacji określonych z uwzględnieniem danych epidemiologicznych i danych sprzedażowych w 2011 roku mógłby mieć wpływ okres przed wejściem w życie Ustawy o refundacji leków (zwiększony popyt na leki związana z obawami pacjentów).

Wyniki przeprowadzonych obliczeń sugerują, że w Polsce w 2010 roku było ██████████ (w przypadku uwzględnienia wskaźnika chorobowości określonego dla Polski w 1974 roku) lub ██████████ pacjentów z padaczką lekooporną (w przypadku uwzględniania wskaźników europejskich).

Przedstawione informacje zbieżne są z estymacjami uwzględniającymi dane refundacyjne uzyskane z portalu informacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia [104], [105], [106], [107], [108].

Poniżej przedstawiono dynamikę wysokości rocznego zużycia DDD substancji czynnych stosowanych w padaczce opornej na leczenie w okresie od stycznia 2007 roku do końca III kwartału 2011 roku. Pominęto ostatni kwartał 2011 roku ze względu na możliwość wzrostu podaży leków wynikającego z wprowadzenia Ustawy o refundacji leków [57].



Wykres 1. Dynamika wysokości zużycia DDD substancji czynnych stosowanych w padaczce odpornej na leczenie w okresie od stycznia 2007 do października 2011 roku. Na podstawie [104], [105], [106], [107], [108].

Na uwagę zasługuje fakt, że wykorzystanie większości substancji czynnych z analizowanego rynku jest w miarę stabilne w czasie, podczas gdy stopień wykorzystania lewetiracetamu wykładniczo rośnie w analizowanym okresie. Może to sugerować, że lewetiracetam najczęściej jest stosowany jako kolejny lek po zastosowaniu leków z I-rzutu wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Na podstawie dostępnych danych określono, że w 2010 roku użyto [REDAKTOWANE] substancji czynnych z analizowanego rynku sprzedaży (prognozowane dla całego polskiego rynku dane IMS Health Poland wskazują na wyższą wartość zużycia, wynoszącą [REDAKTOWANE]).

Przy założeniu, że wszystkie leki stosowane były przez pacjentów z padaczką lekooporną oraz że jeden lek z analizowanego rynku był stosowany przez jednego pacjenta, liczba pacjentów stosujących analizowane substancje czynne przez cały rok (365,25 dni z uwzględnieniem lat przestępnych) wyniesie:

[REDAKTOWANE] w przypadku wykorzystania danych refundacyjnych NFZ [106] lub

[REDAKTOWANE] w przypadku uwzględnienia prognozowanych przez IMS Health

Poland wartości.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Powyżej określono średnioroczną liczbę pacjentów stosujących co najmniej jeden lek z grupy Epi-lo. Określona z wykorzystaniem ww. danych wielkość populacji (około [redacted] pacjentów) zbliżona jest do wartości określonych z wykorzystaniem wskaźników epidemiologicznych ([redacted] pacjentów).

Na uwagę zasługuje fakt, że część pacjentów z padaczką oporną na leczenie stosuje zazwyczaj kilka substancji czynnych z analizowanego rynku.

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną wskazują, że analizowani pacjenci jednocześnie stosują średnio [redacted] por. wyniki badania kwestionariuszowego przedstawione w [133]).

Co więcej, część ww. leków stanowią tzw. leki schematu podstawowego, tj. kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, karbamazepina, benzodiazepiny, diazepam, klonazepam, etosuksymid, fenobarbital, fenytoina, primidon, których stosowanie finansowane jest ze środków publicznych w ramach odrębnych wskazań refundacyjnych (padaczka) [35].

Wyniki badania obserwacyjnego [97] przeprowadzonego na grupie [redacted] pacjentów z padaczką w warunkach polskich wykazały, że wśród pacjentów z padaczką poddawanych politerapii stosowanych jest średnio [redacted] leków starszej generacji ([redacted]).

Przy uwzględnieniu ww. wartości można określić, że pacjent z padaczką oporną na leczenie średnio stosuje [redacted] leku z rynku sprzedaży leków z grupy Epi-lo [redacted].

Przy uwzględnieniu liczby stosowanych leków przez standardowego pacjenta można określić, że rzeczywista liczba pacjentów poddawanych farmakoterapii z wykorzystaniem substancji z analizowanego rynku sprzedaży wyniesie:

[redacted] w przypadku wykorzystania danych refundacyjnych NFZ [106] lub

[redacted] w przypadku uwzględnienia prognozowanych przez IMS wartości.

[†] wśród 2 670 pacjentów poddawanych politerapii karbamazepinę i walproiniany stosowało odpowiednio: 1 449 i 1 382 pacjentów [97].

Tym samym należy się spodziewać, iż w 2010 roku pacjentów z padaczką oporną na leczenie stosujących analizowane substancje czynne przez cały rok było od [REDACTED] co wskazuje na wartość zbliżoną do estymacji uwzględniającej europejskie wskaźniki chorobowości [REDACTED]

Zgodnie z wynikami badania obserwacyjnego [97] pacjentów z częściowymi napadami jest około [REDACTED] (szczegóły dotyczące tej wartości przedstawiono w następnym rozdziale). Jest to wartość zgodna ze stanowiskiem eksperckim Prof. dr hab. n med. D. Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie Neurologii wskazuje, że częściowe napady padaczkowe występują u około 70% pacjentów) [134].

Uwzględniając wielkość populacji pacjentów z padaczką lekooporną określoną na podstawie danych sprzedażowych leków z grupy Epi-lo można określić, że pacjentów z częściowymi napadami w przebiegu padaczki lekoopornej w 2010 roku było od [REDACTED] [REDACTED] co jest wartością nieistotnie niższą do wskazanej przez Prof. dr hab. n med. D. Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie Neurologii stwierdził, że pacjentów z padaczką lekooporną doznających napadów częściowych jest w Polsce [REDACTED] [134].

Z drugiej strony inny ekspert kliniczny [REDACTED] podaje, że liczba pacjentów z padaczką lekooporną w warunkach polskich może mieścić się w zakresie od [REDACTED] [100], co sugerowałoby wyższą liczebność populacji pacjentów z napadami częściowymi [REDACTED] jednakże takiej liczby pacjentów nie potwierdzają dane sprzedażowe leków z grupy Epi-lo.

Podsumowując odnalezione źródła informacji dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wskazują, iż wszystkich pacjentów z padaczką lekooporną doznających napadów częściowych może być w Polsce:

- od [REDACTED] (opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii z 2009 roku) [134],
- około [REDACTED] (estymacje własne na podstawie danych sprzedażowych leków z grupy Epi-Lo uzyskanych od IMS Health Poland i wyników badania obserwacyjnego [97]),
- około [REDACTED] (estymacje własne na podstawie danych refundacyjnych leków z grupy Epi-Lo uzyskanych od NFZ [106] i wyników badania obserwacyjnego [97]),
- od [REDACTED] (na podstawie opublikowanej opinii eksperta klinicznego [100]),
- około [REDACTED] (estymacje własne na podstawie europejskich wskaźników zapadalności) lub
- około [REDACTED] (estymacje własne na podstawie polskich wskaźników zapadalności z 1974 roku).

Zarejestrowane wskazania do stosowania retygabiny obejmują tylko pacjentów dorosłych [66].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii z 2009 roku [134] pacjentów opornych na leczenie doznających napadów częściowych w wieku powyżej 16 roku życia było od

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w kolejnym rozdziale estymowana liczebność dorosłych pacjentów z analizowanej populacji na podstawie danych sprzedażowych wyniesie od

czyli jest to wartość mieszcząca się w zakresie wskazanym przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii [134].

Oznacza to, że ocena wielkości analizowanej populacji na podstawie danych sprzedażowych w zadowalającym stopniu odzwierciedla opinię kluczowego eksperta z dziedziny neurologii w Polsce.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane sprzedażowe uzyskane z załączników IV.13.1. Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia [104], [105], [106], [107], [108].

Uwzględnione wartości pomimo pewnych ograniczeń (refundacja ułomna) lepiej odzwierciedlają realne zużycie analizowanych substancji czynnych niż źródło alternatywne – baza danych IMS Health Poland. Powyższe wiąże się z brakiem monitorowania wszystkich hurtowni w Polsce przez IMS, co generuje znaczną niepewność dotyczącą ekstrapolacji niepełnych danych.

Przedstawione informacje świadczą o tym, że wiarygodne estymacje dotyczące wielkości analizowanej populacji (szczególnie określenie liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje z analizowanego rynku) są praktycznie niemożliwe ze względu na:

- możliwość przyjmowania kilku substancji z analizowanego rynku przez jednego pacjenta,
- różny okres stosowania poszczególnych substancji czynnych (pacjent może stosować lek przewlekłe tylko przez okres miareczkowania lub zakończyć jego zastosowanie po kilku tygodniach od rozpoczęcia terapii podtrzymującej),
- sugerowaną przez ekspertów klinicznych oraz wyniki badań klinicznych [52] wysoką częstotliwość zmian schematu leczenia padaczki opornej na leczenie (zmiana wysokości dawki, dodanie kolejnego leku, zaprzestanie stosowania aktualnego, zamiana stosowanych substancji czynnych itp.).

Mając na uwadze powyższe, w kolejnym rozdziale oceniono spodziewaną liczebność populacji pacjentów, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę



lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) i którzy jako kolejny lek będą stosować retygabiny przy założeniu współfinansowania jej stosowania ze środków publicznych.

Uwzględniono pacjentów, którzy zużyją co najmniej jedną dawkę retygabiny, czyli pacjentów rozpoczynających miareczkowanie dawki i, w przypadku odpowiedzi na leczenie, kontynuujących jej stosowanie do momentu wystąpienia jednego z analizowanych zdarzeń klinicznych: wtórnego braku odpowiedzi, rezygnacji z powodu działań niepożądanych czy zgonu.

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą – zakłada się coroczne zwiększanie jej liczebności (co roku zwiększano obserwowaną populację pacjentów z możliwością wykluczenia poszczególnych pacjentów z obserwacji wyłącznie w przypadku zgonu – wariant 1. lub w przypadku zgonu oraz zakończenia stosowania retygabiny w scenariuszu nowym – wariant 2.).

Na dalszych etapach obliczeń uwzględniono parametry wykorzystane w niniejszym rozdziale do wielokierunkowej oceny wielkości populacji dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie doznających napadów częściowych.

2.5.3. Estymacja liczebności populacji pacjentów stosujących refundowaną retygabiny

W ramach niniejszej analizy rozważano trzy warianty wielkości populacji pacjentów, wśród których stosowanie retygabiny będzie współfinansowane ze środków publicznych. Uwzględniono stosowanie retygabiny:

- po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy Epi-lo (dwóch prób lekami refundowanymi w padaczce, zapewniającymi możliwość zastosowania leków z grupy Epi-lo[‡] oraz co najmniej jednej próby lekiem refundowanym w padaczce opornej na leczenie; wariant podstawowy, obrazujący proponowany przez Podmiot odpowiedzialny sposób refundacji ocenianej interwencji),
- po co najmniej dwóch nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych aktualnie refundowanych w padaczce opornej na leczenie oraz
- po co najmniej trzech nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych aktualnie refundowanych w padaczce opornej na leczenie.

Przedstawiona charakterystyka populacji odpowiada charakterystyce pacjentów włączonych do referencyjnych badań klinicznych [58], [59], [60], których wyniki wykorzystano w modelowaniu

[‡] zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów zastosowanie leku z grupy Epi-lo wymaga udowodnionego niepowodzenia leczenia z wykorzystaniem co najmniej dwóch substancji czynnych refundowanych we wskazaniu „padaczka”

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

długoterminowych kosztów i efektów zastosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu (por. [113]).

W ramach niniejszej analizy zakres wykorzystania leków Trobalt® wśród pacjentów z analizowanej populacji został określony na podstawie:

- danych NFZ dotyczących liczby sprzedanych w warunkach ambulatoryjnych opakowań leków przeciwpadaczkowych w okresie od stycznia 2008 do końca IV kwartału 2011 roku (zgodnie z informacjami z załączników IV.13.1. Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia [104], [105], [106], [107], [108]),
- wyników badania obserwacyjnego przeprowadzonego w grupie 6 193 pacjentów z padaczką w warunkach polskich [97], [98],
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów klinicznych w Polsce z dziedziny neurologii (por. [133]) oraz
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w warunkach polskich wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie (por. [133]).

Wyniki wielorakiej regresji liniowej przeprowadzonej na podstawie informacji dotyczącej reprezentatywnej grupy 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną w warunkach polskich wskazują, że jedynym czynnikiem predykcyjnym wpływającym na liczbę przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych i tym samym potrzebę rozszerzenia politerapii przeciwpadaczkowej u pacjenta z analizowanej populacji jest czas od zdiagnozowania padaczki (por. wyniki badania kwestionariuszowego przedstawione w [133]; w badaniu nie uwzględniono rodzaju stosowanych substancji czynnych oraz typu napadów padaczkowych).

Wyniki jednokierunkowej regresji liniowej (po eliminacji nieistotnych predyktorów) wskazują, że każdego roku prawdopodobieństwo wystąpienia potrzeby rozszerzenia stosowanego przez pacjenta schematu leczenia (dodanie kolejnego leku do schematu) wynosi [REDACTED]

Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną dodatkowo wskazują, że:

- [REDACTED] pacjentów poddawanych jest monoterapii,
 - [REDACTED] pacjentów poddawanych jest duoterapii,
-

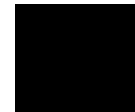


- [REDACTED] pacjentów poddawanych jest politerapii z wykorzystaniem 3 leków,
- [REDACTED] pacjentów poddawanych jest politerapii z wykorzystaniem 4 leków, a
- [REDACTED] pacjentów poddawanych jest politerapii z wykorzystaniem 5 lub więcej leków (por. wyniki badania kwestionariuszowego przedstawione w [133]).

Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych wykazały, że około [REDACTED] pacjentów poddawanych monoterapii stosuje lek z grupy Epi-lo (zakres [REDACTED] por. wyniki badania kwestionariuszowego przedstawione w [133]).

Uwzględniając przedstawione informacje przeprowadzono modelowanie pozwalające określić prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności zastosowania kolejnego leku po zdefiniowanej liczbie nieskutecznych prób leczenia (trzech, czterech lub pięciu w zależności od wariantu analizy z uwzględnieniem leków stosowanych we wskazaniu „padaczka” – dwa pierwsze leki oraz leków stosowanych we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie”). Schemat wykorzystanego modelu przedstawiono poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobal[®] (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich



Rysunek 1. Schemat modelu wykorzystanego przy ocenie wielkości analizowanej populacji.



Określone na podstawie modelowania prawdopodobieństwo wystąpienia potrzeby dodania kolejnego leku wyniosło:

- [REDACTED] po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo,
- [REDACTED] po co najmniej dwóch nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo,
- [REDACTED] po co najmniej trzech nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Trobalt [66] retygabina ma zastosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia.

Wyniki badania obserwacyjnego [97] przeprowadzonego z uwzględnieniem 6 193 pacjentów z padaczką w warunkach polskich wykazały, że do grupy pacjentów z padaczką o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania retygabiny kwalifikuje się [REDACTED] wszystkich pacjentów [REDACTED] §.

Uwzględniając taki sam rozkład wieku wśród pacjentów z padaczką lekooporną, jak wśród populacji ogólnej w Polsce można ustalić, że dorosłych pacjentów wśród wszystkich, u których wystąpi potrzeba rozszerzenia schematu leczenia będzie [REDACTED] [62].

Iloczyn wartości wszystkich przedstawionych powyżej parametrów sugeruje, że każdego roku wśród wszystkich pacjentów z padaczką lekooporną:

- [REDACTED] stanowić będą dorośli pacjenci z padaczką lekooporną, o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania retygabiny, wymagający dodania kolejnego leku po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo,
- [REDACTED] stanowić będą dorośli pacjenci z padaczką lekooporną, o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania retygabiny, wymagający dodania kolejnego leku po co najmniej dwóch nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo,
- [REDACTED] stanowić będą dorośli pacjenci z padaczką lekooporną, o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania retygabiny, wymagający

§ Uwzględniono pacjentów z napadami wtórnie uogólnionymi toniczno-klonicznymi, częściowymi złożonymi, częściowymi prostymi niezależnie od liczby rodzajów napadów padaczkowych [97].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

dodania kolejnego po co najmniej trzech nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo.

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych dodanie kolejnego leku stanowi [redacted] wszystkich możliwych zmian schematu leczenia (zastąpienie leku z powodu wystąpienia nietolerancji, zastąpienie leku z powodu braku skuteczności leczenia lub dodanie kolejnego leku do nieskutecznego schematu leczenia) [133].

Iloraz obliczonych wcześniej wartości oraz prawdopodobieństwa dodania kolejnego leku do schematu wśród wszystkich możliwych zmian schematu leczenia sugeruje, że każdego roku wśród wszystkich pacjentów z padaczką lekooporną**:

- [redacted] stanowić będą dorośli pacjenci z padaczką lekooporną, o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania retygabiny, wymagający zastosowania kolejnego leku po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo,
- [redacted] stanowić będą dorośli pacjenci z padaczką lekooporną, o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania retygabiny, wymagający zastosowania kolejnego leku po co najmniej dwóch nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo,
- [redacted] stanowić będą dorośli pacjenci z padaczką lekooporną, o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania retygabiny, wymagający zastosowania kolejnego leku po co najmniej trzech nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo.

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie populację pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leków z grupy Epi-lo. Do niniejszego raportu dołączono model decyzyjny sporządzony w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel 2007™ umożliwiający sprawdzenie wyników analizy wpływu na budżet przy bardziej zawężonym

** przykładowo mając na celu obliczenie dla grupy pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy Epi-lo jaki odsetek pacjentów będzie wymagać dodania bądź zamiany kolejnego [redacted] prawdopodobieństwo dodania kolejnego leku podzielone przez udział dodania kolejnego leku wśród wszystkich możliwych zmian schematu leczenia wymagających zastosowania kolejnej substancji czynnej)

†† 95% przedział ufności określono w ramach symulacji Monte Carlo II rzędu z uwzględnieniem zakresu niepewności wszystkich parametrów uwzględnionych w modelowaniu odsetka pacjentów predysponowanych do ocenianej technologii lekowej.



zakresie wskazań refundacyjnych (po co najmniej dwóch lub po co najmniej trzech nieskutecznych próbach leczenia lekami z grupy Epi-lo).

W opracowaniu rozpatrywano następujące scenariusze wielkości analizowanej populacji:

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

Średnią wartość prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania kolejnego leku wykorzystano w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji, dolną granicę przedziału ufności wykorzystano w ramach scenariusza minimalnego, a górną - w ramach scenariusza maksymalnego.

Dodatkowo przy ocenie maksymalnego zakresu wykorzystania ocenianej technologii lekowej uwzględniono zakres niepewności parametrów określających liczbę przyjmowanych leków wśród pacjentów z padaczką lekooporną () oraz liczbę leków starszej generacji przyjmowanych przez analizowanego pacjenta () por. rozdział 2.5.2.).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wielkość populacji pacjentów z padaczką lekooporną (pacjentów z padaczką stosujących co najmniej jeden lek z grupy Epi-lo) określono na podstawie wyników prognozowania danych sprzedażowych leków z grupy Epi-lo z okresu od I kwartału 2008 roku do końca III kwartału 2011 roku [104], [105], [106], [107], [108], wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 pacjentów z analizowanej populacji oraz wyników badania obserwacyjnego [98].

Wyniki ekstrapolacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Prognoza wielkości analizowanego rynku. Liczba sprzedanych DDD i wielkość populacji pacjentów stosujących leki z grupy Epi-lo w kolejnych latach analizy.

		2012	2013	2014	2015
Liczba DDD*	Lewetiracetam	██████	██████	██████	██████
	Okskarbazepina	██████	██████	██████	██████
	Lamotrygina	██████	██████	██████	██████
	Topiramát	██████	██████	██████	██████
	Gabapentyna	██████	██████	██████	██████
	Wigabatryna (Sabril®)	██████	██████	██████	██████
	Tiagabina (Gabitril®)	██████	██████	█	█
	Suma	██████	██████	██████	██████
Estymowana liczba pacjentów**	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz minimalny	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz maksymalny	██████	██████	██████	██████

* szczegóły ekstrapolacji przedstawiono w zakładce „Rynek sprzedaży” dołączonego do niniejszego raportu modelu decyzyjnego; ** liczebność określona z uwzględnieniem przekształceń przedstawionych w rozdziale 2.5.2.

Iloczyn przedstawionej powyżej estymowanej liczby pacjentów stosujących co najmniej jeden lek z grupy Epi-lo oraz określonego wcześniej prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania



kolejnego leku wśród analizowanych pacjentów ([REDACTED] w przypadku proponowanego zakresu wskazań refundacyjnych) pozwoli określić liczbę pacjentów, u których stosowanie retygabiny może zostać rozpoczęte w horyzoncie analizy.

Jednakże przedstawiony powyżej sposób kalkulacji nie uwzględnia dwóch czynników:

- 1) nietolerancji lub nieskuteczności zastosowania retygabiny, skutkiem czego obliczenia z wykorzystaniem ww. iloczynu zakładałyby u części pacjentów ponowne zastosowanie retygabiny po wcześniejszej jej nietolerancji lub braku skuteczności,
- 2) skłonności lekarzy prowadzących terapię przeciwpadaczkową do zastosowania retygabiny.

Zgodnie z punktem 1) możliwe jest zdarzenie, że w kolejnych latach po wprowadzeniu retygabiny (począwszy od 2. roku refundacji) wśród pacjentów, u których występuje potrzeba modyfikacji schematu leczenia przeciwpadaczkowego, będą również pacjenci po niepowodzeniu leczenia retygabiną wśród których ponowna terapia retygabiną byłaby w większości sytuacji niezgodna z praktyką kliniczną.

Tym samym pacjenci stosujący wcześniej retygabinę zostali wykluczeni z docelowej populacji. W korekcie uwzględniono:

- dla pierwszego roku po włączeniu pacjenta do obserwacji średnią, uwzględniającą różny moment rozpoczęcia terapii retygabiną, roczną przeżywalność pacjenta na terapii retygabiną (około [REDACTED] zgodnie z wynikami modelowania populacyjnego; wartość obliczona jako liczbę pacjentów kontynuujących leczenie po 1 roku do wszystkich pacjentów włączonych do leczenia w 1 roku),
- w kolejnych latach wśród pacjentów kontynuujących terapię po 1. roku od jej rozpoczęcia [REDACTED] uwzględniono możliwość wtórnej utraty odpowiedzi oraz przerwania terapii z powodu działań niepożądanych [REDACTED] rocznie zgodnie z wynikami badań 212, 303 i 304 będących przedłużeniem badań klinicznych [58], [59], [60]; por. informacje w [133]).

Wykorzystanie ww. korekty pozwoliło zniwelować ograniczenie obliczeń wskazane w punkcie 1).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w punkcie 2) przedstawione dotychczas metody kalkulacji nie uwzględniają skłonności lekarzy prowadzących terapię przeciwpadaczkową do przypisywania nowego leku.

Mając na uwadze niską wiarygodność jakichkolwiek oszacowań skłonności preskrypcyjnej dla retygabiny (badanie ankietowe oceniające ten aspekt musiałyby zostać przeprowadzone na znacznej próbie – musiałyby uwzględniać opinię dużej liczby lekarzy żeby można było ekstrapolować wyniki badania na całą Polskę) skłonność preskrypcyjną określono w dwóch wariantach.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Wariant 1. skłonności preskrypcyjnej uwzględniony w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, scenariusza minimalnego oraz scenariusza maksymalnego realizuje konserwatywne podejście do rozważanej decyzji – zakłada, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji, u których w horyzoncie analizy wystąpi potrzeba zastosowania kolejnego leku będą rozpoczynali leczenie retygabiną w ramach nowego scenariusza (wariant 1. uwzględnia skłonność preskrypcyjną lekarzy prowadzących terapię przeciwpadaczkową ustaloną na poziomie 100%).

Ponieważ każdy rynek sprzedaży leków może cechować inną dynamiką wzrostu wynikająca m.in. ze specyfiki choroby, w ramach **wariantu 2. skłonności preskrypcyjnej** realizowanego w ramach scenariusza dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra® w celu oceny skłonności preskrypcyjnych lekarzy prowadzących terapię przeciwpadaczkową zestawiono estymowaną dynamikę wzrostu wykorzystania retygabiny z dynamiką wzrostu wykorzystania produktu leczniczego Keppra® (lewetiracetam), którego stosowanie w padaczce odpornej na leczenie jest finansowane ze środków publicznych od grudnia 2007 roku (najpóźniej spośród wszystkich leków, których stosowanie w leczeniu padaczki odpornej na leczenie jest refundowane).

Skłonność preskrypcyjna dla retygabiny została określona na podstawie danych sprzedażowych dla lewetiracetamu (Keppra®) w okresie pierwszych 4 lat od objęcia refundacją stosowania tej substancji czynnej. Z wykorzystaniem narzędzia Solver™ określono skłonność do przypisywania retygabiny w kolejnych latach analizy tak żeby zmiana względna podaży retygabiny odpowiadała zmianie względnej podaży lewetiracetamu w horyzoncie analizy.

Ze względu na różnice w wielkości populacji docelowej dla lewetiracetamu i retygabiny (cała populacja stosująca leki Epi-lo oraz pacjenci po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem co najmniej jednej substancji czynnej z tej grupy) oraz fakt, iż pacjent może kontynuować leczenie przez kilka lat istnieje tylko nieliczna grupa wartości stanowiących rozwiązanie przedstawionego powyżej układu.

Uwzględniono rozwiązanie najbardziej zbliżone do dynamiki sprzedaży leków Keppra®.

Zbieżność dynamiki wykorzystania retygabiny i lewetiracetamu osiągnięto przy następującej skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię przeciwpadaczkową:

- [redacted] w 2012 roku,
- [redacted] w 2013 roku,
- [redacted] w 2014 roku oraz
- [redacted] w 2015 roku.



Przyjęte podejście daje wyniki nieistotnie różne od dynamiki podaży na leki Keppra® w okresie od 2008 do 2011 roku (względny błąd mniejszy od [REDACTED] i wynoszący około [REDACTED] bezwzględna różnica w dynamice podaży na leki wyniosła około [REDACTED] por. tabela poniżej).

Przedstawione obliczenia świadczą, że po ustaleniu się równowagi na rynku leków przeciwpadaczkowych retygabina będzie przepisywana grupie około [REDACTED] pacjentów do tego predysponowanych (skłonność preskrypcyjna w 2015 roku wyniosła około [REDACTED]).

Tabela 4. Zestawienie dynamiki zmiany wykorzystania retygabiny i lewetiracetamu.

Okres od rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych	Keppra® (lewetiracetam)		Trobalt® (retygabina)	
	Liczba sprzedanych DDD (1500 mg)	% wykorzystania w 4. okresie	Liczba sprzedanych DDD (900 mg/d)	% wykorzystania w 4. okresie
1.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* dane z całego 2008 roku – pominięto dane z grudnia 2007 (pierwszy miesiąc refundacji); ** obejmuje IV kwartał 2012 roku i cały 2013 roku (por. rozdział 2.3.).

Przedstawione rozwiązanie pozwoliło zniwelować ograniczenie metody przedstawione w punkcie 2). Na uwagę zasługuje niepewność oszacowań skłonności preskrypcyjnej (sprzedaż porównywanych leków przebiegała w dwóch okresach różniących się czynnikami socjoekonomicznymi, w tym możliwości stosowania zachęt dla pacjentów, które zgodnie z Ustawą o refundacji nie powinny mieć w chwili obecnej miejsca [57]). Z tego powodu scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra® przedstawiono osobno od wyników uwzględniających konserwatywne założenia (100% skłonność preskrypcyjna w ramach scenariuszy: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego).

W niniejszym opracowaniu założono, że włączenie każdego z ww. pacjentów do obserwacji (rozpoczęcie etapu miareczkowania dawki retygabiny) może się odbyć w dowolnym momencie danego roku.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Punkt początkowy niniejszej analizy wpływu na budżet został ustalony na początek IV kwartału 2012 roku (por. rozdział 2.3.). Przy założeniu stałego w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności rozszerzenia stosowanego schematu leczenia padaczki tylko część pacjentów kwalifikujących się do stosowania ocenianej technologii lekowej w 2012 roku rozpocznie jej stosowanie. Pozostali pacjenci, wśród których konieczność rozszerzenia farmakoterapii przeciwpadaczkowej wystąpi w trakcie trzech pierwszych kwartałów 2012 roku, otrzymają inny lek lub modyfikacji ulegnie dawkowanie leku przyjmowanego dotychczas (pacjenci ci nie będą oczekiwać na rozpoczęcie współfinansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych).

Przy uwzględnieniu momentu rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych ustalonego na początek IV kwartału 2012 roku terapię z wykorzystaniem współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt® w 2012 roku rozpocznie około ¼ pacjentów, u których w całym 2012 roku wystąpi konieczność modyfikacji schematu leczenia przeciwpadaczkowego.

Określona z wykorzystaniem przedstawionych informacji liczbę pacjentów, którzy co roku będą rozpoczynali leczenie retygabina (przyjmą co najmniej jedną dawkę leku Trobalt®) w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., przedstawiono w tabelach poniżej.



Tabela 5. Wielkość analizowanej populacji chorych – populacja pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Rok	Liczba pacjentów z padaczką lekooporną poddawanych terapii lekami z grupy epi-lo	Liczba dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami dla Trobalt®	Liczba pacjentów w grupie Epi-lo o etiologii zgodnej z wskazaniami, która jeszcze nie próbowała leczenia preparatem Trobalt® w kolejnych latach, a u których występuje potrzeba zastosowania kolejnego leku	Rzeczywista liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem retygabiny w przypadku jej finansowania ze środków publicznych (100% skłonności preskrypcyjnej)	Rzeczywista liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem retygabiny w horyzoncie analizy (od 1 października 2012)*
2012	████	████	████	████	████
2013	████	████	████	████	████
2014	████	████	████	████	████
2015	████	████	████	████	████

* Przedstawiono liczbę pacjentów włączonych do obserwacji w całym wskazanym okresie; są to pacjenci, u których w przypadku refundacji produktu leczniczego Trobalt® będzie on zastosowany. Na uwagę zasługuje fakt, że wskazane wartości dotyczą liczby pacjentów włączonych do obserwacji na początku wskazanego okresu, pod koniec oraz w jego środku. Włączenie do obserwacji opiera się na stałym w zadanym okresie prawdopodobieństwie wystąpienia możliwości zastosowania retygabiny wśród tych pacjentów (brak założenia, że np. w styczniu wśród analizowanych pacjentów częściej występuje potrzeba zastosowania retygabiny niż np. w grudniu).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich



Tabela 6. Wielkość analizowanej populacji chorych – populacja pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Scenariusz minimalny.

Rok	Liczba pacjentów z padaczką lekooporną poddawanych terapii lekami z grupy epi-lo	Liczba dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami dla Trobalt®	Liczba pacjentów w grupie Epi-lo o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami, która jeszcze nie próbowała leczenia preparatem Trobalt® w kolejnych latach, a u których występuje potrzeba zastosowania kolejnego leku	Rzeczywista liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem retygabiny w przypadku jej finansowania ze środków publicznych (100% skłonności preskrypcyjnej)	Rzeczywista liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem retygabiny w horyzoncie analizy (od 1 października 2012)
2012	████	████	████	████	████
2013	████	████	████	████	████
2014	████	████	████	████	████
2015	████	████	████	████	████



Tabela 7. Wielkość analizowanej populacji chorych – populacja pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Scenariusz maksymalny.

Rok	Liczba pacjentów z padaczką lekooporną poddawanych terapii lekami z grupy epi-lo	Liczba dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami dla Trobalt®	Liczba pacjentów w grupie Epi-lo o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami, która jeszcze nie próbowała leczenia preparatem Trobalt® w kolejnych latach, a u których występuje potrzeba zastosowania kolejnego leku	Rzeczywista liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem retygabiny w przypadku jej finansowania ze środków publicznych (100% skłonności preskrypcyjnej)	Rzeczywista liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem retygabiny w horyzoncie analizy (od 1 października 2012)
2012	████	████	████	████	████
2013	████	████	████	████	████
2014	████	████	████	████	████
2015	████	████	████	████	████

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich



Tabela 8. Wielkość analizowanej populacji chorych – populacja pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®.

Rok	Liczba pacjentów z padaczką lekooporną poddawanych terapii lekami z grupy epi-lo	Liczba dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami dla Trobalt®	Liczba pacjentów w grupie Epi-lo o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami, która jeszcze nie próbowała leczenia preparatem Trobalt® w kolejnych latach, a u których występuje potrzeba zastosowania kolejnego leku	Rzeczywista liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem retygabiny w przypadku jej finansowania ze środków publicznych*	Rzeczywista liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem retygabiny w horyzoncie analizy (od 1 października 2012)
2012	████	████	████	████	████
2013	████	████	████	████	████
2014	████	████	████	████	████
2015	████	████	████	████	████

* uwzględnia skłonność preskrypcyjną określoną na poziomie 50% w 2012, 50% w 2013, 56% w 2014 i 100% w 2015 roku.

Przedstawione wyniki świadczą, że liczba dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie (stosujących co najmniej jeden lek z grona Epi-lo) o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej interwencji (dorośli z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia) wynosi w horyzoncie analizy około [REDACTED] w ramach skrajnych scenariuszy).

Wyniki przeprowadzonej oceny wielkości populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej świadczą, że w horyzoncie analizy (od 1 października 2012 roku do końca 2015 roku) stosowanie retygabiny w proponowanym wskazaniu refundacyjnym i przy uwzględnieniu 100% skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię rozpocznie około [REDACTED]

Uwzględniając scenariusz najlepiej dopasowanej dynamiki wzrostu sprzedaży retygabiny do dynamiki wzrostu historycznej sprzedaży Kepra[®] stosowanie retygabiny w proponowanym wskazaniu refundacyjnym rozpocznie około [REDACTED] dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej interwencji.

Przeprowadzone obliczenia świadczą, że w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Trobalt[®], przy założeniu 100% skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię, w kolejnych latach terapię retygabiną rozpocznie:

- [REDACTED] pacjentów jeszcze w 2012 roku (tylko ostatni kwartał),
- [REDACTED] pacjentów w 2013 roku,
- [REDACTED] pacjentów w 2014 roku i
- [REDACTED] pacjentów w 2015 roku.

W przypadku oceny skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię na podstawie dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra[®] (scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra[®]) określono, że stosowanie retygabiny rozpocznie: [REDACTED] pacjentów jeszcze w 2012 roku, [REDACTED] pacjentów w 2013 roku, [REDACTED] pacjentów w 2014 roku oraz [REDACTED] pacjentów w 2015 roku.

Przedstawione w tabelach powyżej liczebności pacjentów zgodne są z informacjami epidemiologicznymi dotyczącymi zapadalności na padaczkę.

Zapadalność na padaczkę ogółem wynosi [REDACTED] w zależności od źródła informacji (populacja ogólna) [113], (populacja osób w

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

starszym wieku) [135]. Na tej podstawie można określić, że w 2010 roku zdiagnozowano [REDACTED] lub [REDACTED] nowych przypadków padaczki [REDACTED]

[REDACTED] z przedstawionymi wcześniej informacjami około [REDACTED] chorych z ww. grupy będzie opornych na leczenie, [REDACTED] będzie miało napady częściowe oraz [REDACTED] będzie w dorosłym wieku.

Przedstawione informacje sugerują, że w 2010 roku do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy Epi-lo, w zależności od wykorzystanego źródła informacji na temat zapadalności, kwalifikować się mogło [REDACTED] nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. [REDACTED] (por. wyniki badania kwestionariuszowego przedstawionego w [133]) wśród ww. pacjentów na pierwszy lek z grupy Epi-lo odpowie około 25%. Oznacza to, że w 2010 roku [REDACTED] pacjentów z nowozdiagnozowaną padaczką oporną na leczenie miałyby wskazania do stosowania retygabiny współfinansowanej ze środków publicznych w zakresie wskazań refundacyjnych proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o..

Mając na uwadze, iż wyższy z analizowanych współczynników zapadalności dotyczy populacji pacjentów składających się głównie z osób starszych, u których zapadalność na padaczkę jest istotnie większa [135], w polskich warunkach liczba opornych pacjentów z nowozdiagnozowaną padaczką kwalifikujących się do leczenia refundowaną retygabiną będzie prawdopodobnie bliższa wartości [REDACTED] [REDACTED] osób rocznie.

Oznacza to, że wśród estymowanej liczby pacjentów mogących rozpocząć leczenie retygabiną każdego roku [REDACTED] stanowią będą pacjenci z nowozdiagnozowaną padaczką oporną na leczenie; pozostali – są to pacjenci po więcej niż czterech nieskutecznych próbach leczenia przeciwpadaczkowego (lekami refundowanymi w padaczce oraz co najmniej dwoma lekami refundowanymi w padaczce opornej na leczenie).

Spśród pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem retygabiny tylko część pacjentów, u których obserwowana będzie odpowiedź na leczenie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, będzie kontynuować leczenie wspomagające z wykorzystaniem ocenianej technologii lekowej. Pozostali zrezygnują z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku odpowiedzi na leczenie itp.



Przedstawione wyżej obliczenia dotyczą wyłącznie pacjentów włączanych do obserwacji każdego roku (pacjentów rozpoczynających etap miareczkowania retygabiny; włączanych do populacyjnego modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. przeprowadzonej przez [REDACTED] analizy ekonomicznej [133]).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których dojdzie do modyfikacji leczenia w wyniku podjęcia decyzji refundacyjnej dla leków Trobalt.

Pominięto tym samym pacjentów z padaczką oporną na leczenie, u których schemat leczenia nie ulegnie zmianie w sytuacji refundacji retygabiny.

Na tej podstawie w ramach analizy obserwowano pacjentów zarówno stosujących retygabinę jak i po zakończeniu jej stosowania w ramach nowego scenariusza oraz analogicznie w przypadku scenariusza istniejącego.

Wariant 1. kryteriów wykluczenia z obserwacji

Mając na uwadze potrzebę zrównoważenia liczby pacjentów obserwowanych w porównywanych scenariuszach (brak możliwości wykluczenia z obserwacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie gdyż stosowane schematy leczenia różnią się efektywnością kliniczną pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym) w ramach niniejszego opracowania obserwowano pacjentów od momentu włączenia do modelu populacyjnego do zgonu lub zakończenia okresu obserwacji (koniec 2015 roku).

Niniejsze podejście do analizowanej populacji (brak uwzględnienia innych kryteriów wyłączenia z obserwacji) pozwala wyrównać wielkość populacji w ramach porównywanych scenariuszy przy różnicy w efektywności klinicznej schematów leczenia w nich uwzględnionych.

Przykładowo, w 2015 roku obserwowani są pacjenci rozpoczynający leczenia retygabiną w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku niezależnie od ich aktualnego schematu leczenia.

Wariant 2. kryteriów wykluczenia z obserwacji

Wariant 2. uwzględnia wykluczenie pacjenta z obserwacji (z generowania kosztów i z oceny efektów zdrowotnych) tydzień po zakończeniu stosowania retygabiny w ramach scenariusza nowego oraz pacjentów w ramach scenariusza istniejącego w analogicznym okresie (kontynuujących dotychczasowe leczenie - efekt placebo).

Ze względu na różnice w efektywności klinicznej retygabiny i placebo wykluczenie ww. pacjentów ze scenariusza nowego wymaga zdefiniowania odrębnych kryteriów wykluczenia w ramach scenariusza

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

istniejącego (uwzględnienie kryteriów wykluczenia zdefiniowanych jako brak odpowiedzi lub brak tolerancji na aktualnie stosowane leczenie ze względu na różnice w efektywności klinicznej retygabiny i placebo wiązałyby się z różnicami w wielkości obserwowanych populacji w ramach scenariusza nowego i scenariusza istniejącego - więcej pacjentów zostałoby wykluczonych z obserwacji w ramach scenariusza istniejącego).

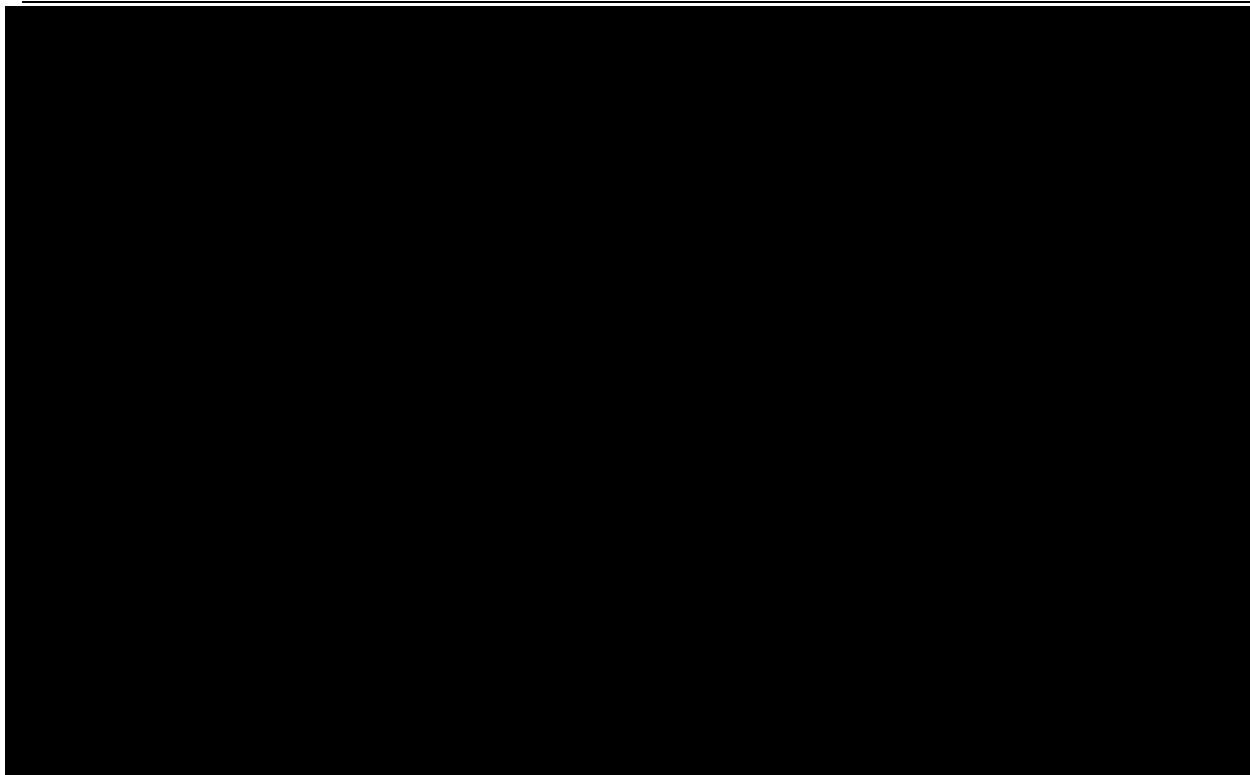
Tym samym kryteria wykluczenia w ramach scenariusza nowego uwzględniają:

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

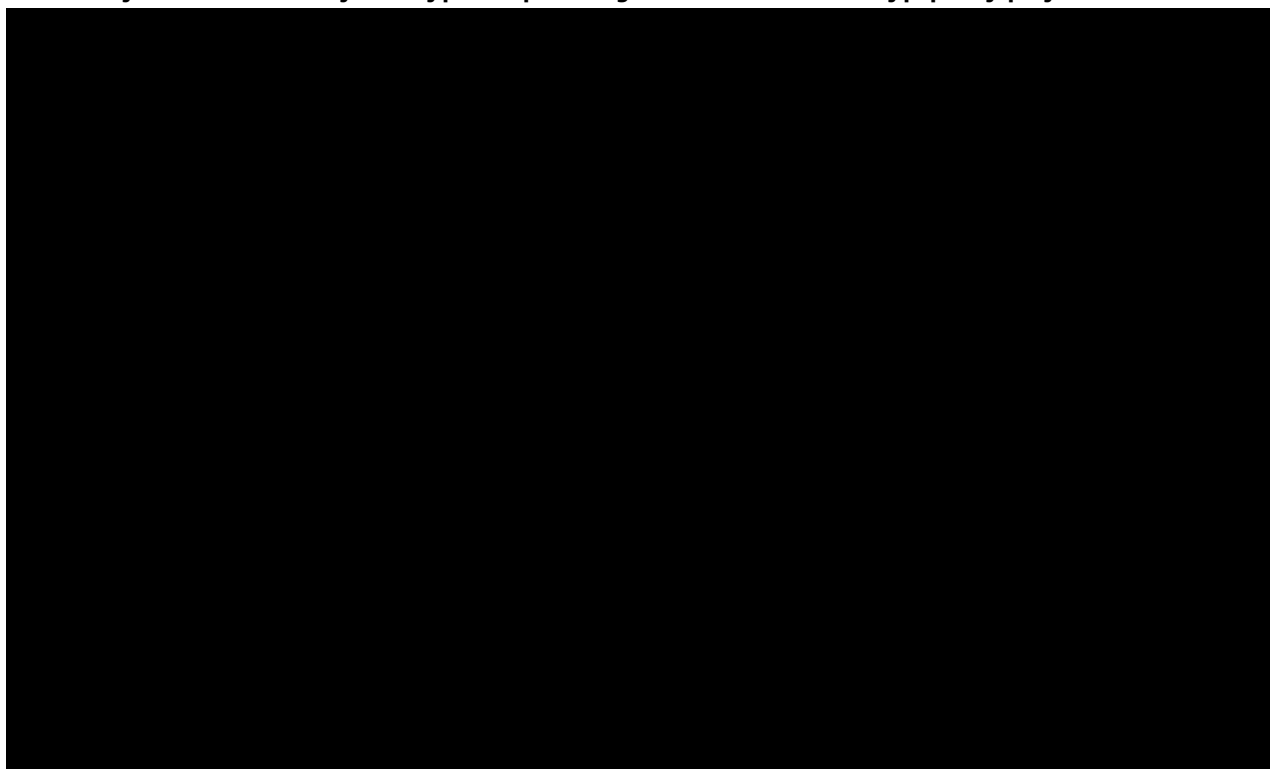
Kryteria wykluczenia w ramach scenariusza istniejącego uwzględniają:

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

Wspomniany aspekt dotyczący obserwacji w ramach scenariusza nowego zarówno pacjentów stosujących retygabinę jak i pacjentów, u których stosowanie retygabiny zakończono z powodu braku skuteczności lub nietolerancji leczenia przedstawiono na wykresach poniżej.



Wykres 2. Kształt populacji obserwowanej w ramach scenariusza nowego. Wariant 1. kryteriów wykluczenia z obserwacji dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji pacjentów.



Wykres 3. Kształt populacji obserwowanej w ramach scenariusza nowego. Wariant 2. kryteriów wykluczenia z obserwacji dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji pacjentów.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

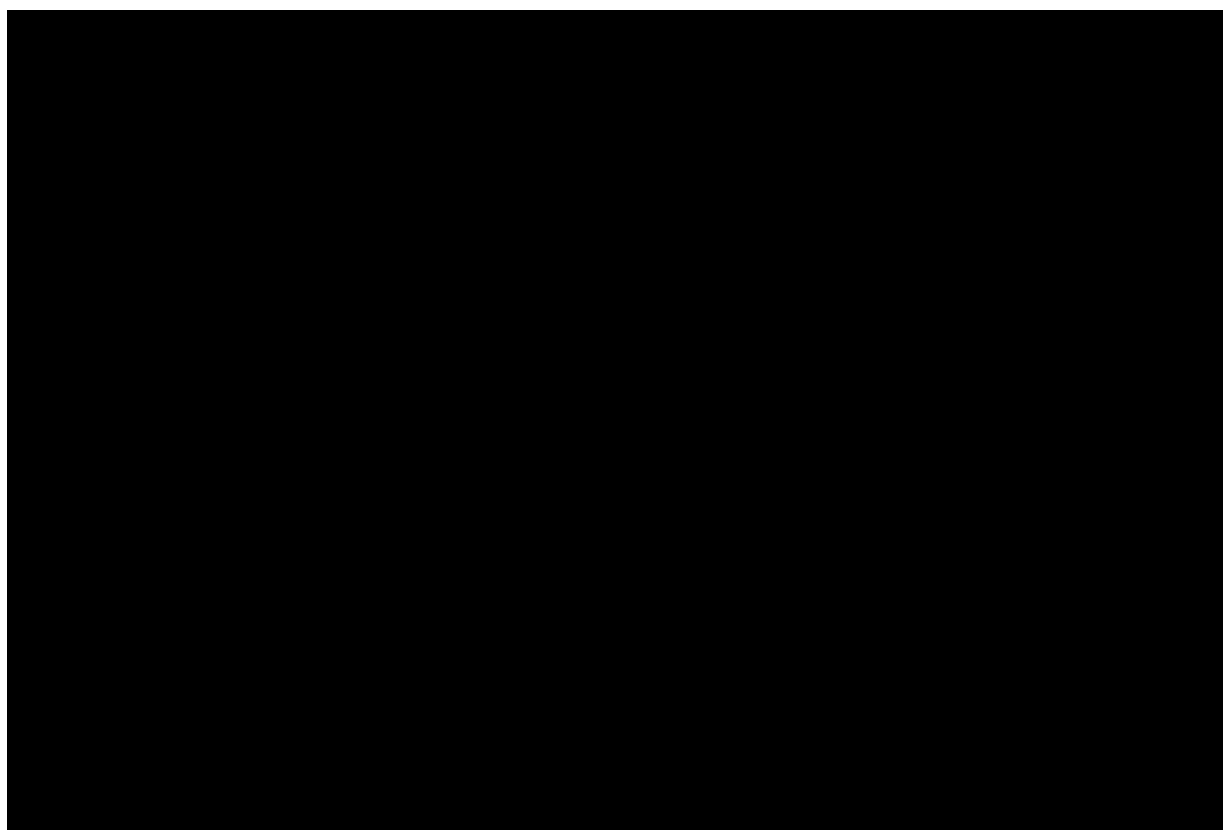
Przedstawione informacje świadczą, że w przypadku uwzględnienia wariantu 1. kryteriów wykluczenia z obserwacji w ostatnim roku analizy obserwowanych jest tylko około [REDAKT] pacjentów stosujących retygabinę; pozostali [REDAKT] – są to pacjenci, u których stosowanie retygabiny zostało zakończone z różnych względów (brak skuteczności, działania niepożądane).

Tym samym w ramach analizy podstawowej przedstawiono wyniki z uwzględnieniem wariantu 2. kryteriów wykluczenia z obserwacji.

Na uwagę zasługuje fakt, że niezależnie od uwzględnionego wariantu dotyczącego kryteriów wykluczenia inkrementalne zmiany netto całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego lub pacjentów pozostaną bez zmian – zmianie ulegną tylko wysokości kosztu całkowitego realizacji poszczególnych scenariuszy (nowy vs. istniejący) oraz liczba osobolet obserwacji w ramach porównywanych scenariuszy.

Powyższe zostanie potwierdzone w ramach analizy wrażliwości uwzględniającej wariant 1. kryteriów wykluczenia z obserwacji.

Faktyczną liczbę pacjentów stosujących analizowaną substancję czynną w kolejnych tygodniach horyzontu czasowego analizy, określoną przy uwzględnieniu możliwości włączenia pacjenta do obserwacji w dowolnym momencie oraz po eliminacji pacjentów rezygnujących z leczenia ze wszystkich powodów oraz pacjentów nie odpowiadających na leczenie zgodnie z modelowaną efektywnością [133], przedstawiono na wykresie i w tabeli poniżej.



Czas w tygodniach od objęcia retygabiny finansowaniem ze środków publicznych

Wykres 4. Zmiana wielkości populacji pacjentów stosujących retygabinę po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Przerwanymi liniami zaznaczono skrajne scenariusze wielkości analizowanej populacji (minimalny i maksymalny).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich



Tabela 9. Zmiana wielkości populacji pacjentów poddawanych leczeniu retygabiną w horyzoncie analizy oraz liczba osobołat obserwacji w ramach porównywanych scenariuszy.

	Okres	Liczba pacjentów stosujących retygabinę w ramach „scenariusza nowego” w <u>środku wskazanego okresu*</u>	Liczba pacjentów stosujących retygabinę <u>pod koniec wskazanego okresu*</u>	Liczba osobołat obserwacji w ramach porównywanych scenariuszy we wskazanym okresie – wariant 1. kryteriów wykluczenia	Liczba osobołat obserwacji w ramach porównywanych scenariuszy we wskazanym okresie – wariant 2. kryteriów wykluczenia (analiza podstawowa)
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	1 październik 2012 - 31 grudzień 2012	█	█	█	█
	1 styczeń 2013 - 31 grudzień 2013	█	█	█	█
	1 styczeń 2014 - 31 grudzień 2014	█	█	█	█
	1 styczeń 2015 - 31 grudzień 2015	█	█	█	█
Scenariusz minimalny	1 październik 2012 - 31 grudzień 2012	█	█	█	█
	1 styczeń 2013 - 31 grudzień 2013	█	█	█	█

2.5. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji



	Okres	Liczba pacjentów stosujących retygabinę w ramach „scenariusza nowego” <u>w środku wskazanego okresu*</u>	Liczba pacjentów stosujących retygabinę <u>pod koniec wskazanego okresu*</u>	Liczba osobołat obserwacji w ramach porównywanych scenariuszy we wskazanym okresie – wariant 1. kryteriów wykluczenia	Liczba osobołat obserwacji w ramach porównywanych scenariuszy we wskazanym okresie – wariant 2. kryteriów wykluczenia (analiza podstawowa)
	1 styczeń 2014 - 31 grudzień 2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	1 styczeń 2015 - 31 grudzień 2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	1 październik 2012 - 31 grudzień 2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	1 styczeń 2013 - 31 grudzień 2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	1 styczeń 2014 - 31 grudzień 2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich



	Okres	Liczba pacjentów stosujących retygabinę w ramach „scenariusza nowego” <u>w środku wskazanego okresu*</u>	Liczba pacjentów stosujących retygabinę <u>pod koniec wskazanego okresu*</u>	Liczba osobołat obserwacji w ramach porównywanych scenariuszy we wskazanym okresie – wariant 1. kryteriów wykluczenia	Liczba osobołat obserwacji w ramach porównywanych scenariuszy we wskazanym okresie – wariant 2. kryteriów wykluczenia (analiza podstawowa)
	1 styczeń 2015 - 31 grudzień 2015				
Scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki sprzedaży Keppra®	1 październik 2012 - 31 grudzień 2012				
	1 styczeń 2013 - 31 grudzień 2013				
	1 styczeń 2014 - 31 grudzień 2014				
	1 styczeń 2015 - 31 grudzień 2015				

* wartość uwzględnia zarówno pacjentów u których stosowanie retygabiny jest na etapie miareczkowania (pacjent rozpoczynający leczenie w danym okresie) jak i pacjentów uzyskujących odpowiedź na retygabinę i kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzednich latach;



Przeprowadzone obliczenia świadczą, że w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Trobalt[®], przy założeniu 100% skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię, stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu będzie kontynuować:

- [REDACTED] pacjentów pod koniec 2012 roku,
- [REDACTED] pacjentów pod koniec 2013 roku,
- [REDACTED] pacjentów pod koniec 2014 roku i
- [REDACTED] pacjentów pod koniec 2015 roku.

W przypadku oceny skłonności preskrypcyjnej lekarzy prowadzących terapię na podstawie dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra[®] (scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra[®]) określono, że stosowanie retygabiny będzie kontynuować: [REDACTED] pacjentów pod koniec 2012 roku, [REDACTED] pacjentów pod koniec 2013 roku, [REDACTED] pacjentów pod koniec 2014 roku [REDACTED] [REDACTED] pacjentów pod koniec 2015 roku.

Przedstawione tygodniowe zmiany wielkości populacji pacjentów stosujących refundowaną retygabineę sugerują szybkie pojawienie się fazy stabilnego wykorzystania retygabiny. Już po [REDACTED] tygodniach od momentu podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych (druga połowa sierpnia 2015 roku) tygodniowa zmiana wielkości populacji pacjentów stosujących refundowaną retygabineę nie przekroczy [REDACTED]

2.6. Analiza wpływu na skutki zdrowotne

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [52] wykazano istotne różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie w odniesieniu do placebo.

W ramach analizy wpływu na budżet modelowano efektywność praktyczną ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do placebo na drodze przystosowania wyników badań klinicznych [58], [59], [60] do warunków praktyki klinicznej w Polsce z wykorzystaniem modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego w ramach przeprowadzonej przez [REDACTED] analizy ekonomicznej [133].

Uwzględnionymi w ramach opracowania punktami końcowymi są:

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

- odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej definiowana jako redukcja o co najmniej 50% wyjściowej częstotliwości napadów padaczkowych,
- pełna odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej definiowana jako 100% redukcja częstotliwości napadów wśród analizowanych pacjentów (brak napadów padaczkowych) oraz
- rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Szczegóły dotyczące modelowania długoterminowych efektów porównywanych interwencji oraz wartości poszczególnych parametrów wykorzystanych w modelowaniu przedstawiono w analizie ekonomicznej [133].

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu

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

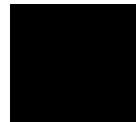
Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

-
-
-
-
-

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

W ramach analizy koszt stosowania retygabiny został określony na podstawie cen zbytu netto proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50] (kwiecień 2012). Określone na podstawie informacji zawartych w ww. zarządzeniach wyceny punktowe świadczeń medycznych uwzględnionych w



opracowaniu będą obowiązywać w 2012 roku do momentu ich odwołania lub dokonania zmian w ich treści.

Koszt farmakoterapii został określony na podstawie danych zamieszczonych w Informatorze o lekach refundowanych Ministerstwa Zdrowia [35] oraz portalu Medycyna Praktyczna [34].

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [57] (por. [113]).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badań kwestionariuszowych przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych z ośmiu ośrodków medycznych o różnym poziomie referencyjności oraz eksperta ds. rozliczeń z NFZ oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną.

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w przeprowadzonej przez [redacted] analizie ekonomicznej [133].

Na uwagę zasługuje fakt, że w ramach niniejszej analizy uwzględniono wpływ częstotliwości napadów padaczkowych wśród pacjentów z analizowanej populacji zarówno na częstotliwość rozliczania świadczeń medycznych (częstotliwość hospitalizacji, częstotliwość wezwań karettek pogotowia, częstotliwość wizyt ambulatoryjnych itp.), jak i na rodzaj rozliczanego świadczenia (grupa JGP w przypadku rozliczania hospitalizacji, rodzaje badań diagnostycznych itp.).

Opierając się na wynikach dwukierunkowej analizy wariancji (ANOVA) danych uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów z 8 ośrodków medycznych, wskazujących istotny statystycznie wpływ częstotliwości napadów padaczkowych na częstotliwość rozliczania świadczeń diagnostycznych oraz charakter hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji (odpowiednio na poziomie: $P < 0,0001$ i $P = 0,0029$; por. wyniki ANOVA przedstawione w [133]), w ramach niniejszego opracowania uwzględniono te aspekty.

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Wykorzystanie wskazanych aspektów bez potwierdzenia istotnego statystycznie wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na częstotliwość odbywania wizyt ambulatoryjnych przez pacjenta oraz częstotliwość hospitalizacji pacjenta z analizowanej populacji uzasadniono niską próbą badania kwestionariuszowego, która przy wysokiej złożoności modeli regresji poskutkowała brakiem wykazania istotności statystycznej dla wszystkich czynników predykcyjnych, mających prawdopodobny wpływ na analizowane parametry – nie uzyskano kompletnych informacji od wszystkich 304 pacjentów włączonych do badania kwestionariuszowego (por. informacje przedstawione w analizie ekonomicznej [133]).

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

2.8. Analiza wrażliwości

W ramach analizy podstawowej uwzględniono cztery scenariusze zakresu wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego i konsekwencje finansowe dla pacjentów:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji przy uwzględnieniu 100% skłonności lekarzy do stosowania retygabiny,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego i minimalne konsekwencje finansowe dla pacjentów przy uwzględnieniu 100% skłonności lekarzy do stosowania retygabiny,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego i maksymalne konsekwencje finansowe dla pacjentów przy uwzględnieniu 100% skłonności lekarzy do stosowania retygabiny,



- scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra[®], uwzględniający skłonność preskrypcyjną dla refundowanej retygabiny określoną na podstawie dopasowania dynamiki sprzedaży retygabiny do zmiany podaży na lewetiracetam w latach 2008 – 2011 (pierwsze cztery lata refundacji leków Keppra[®]; por. rozdział 2.5.3.).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki uwzględniające wariant 1. kryteriów wykluczenia z obserwacji pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 2.5.3.).

Nie przeprowadzono dodatkowej analizy wrażliwości w ramach niniejszej analizy (wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły zasadność przyjętych wartości średnich w ramach analizy deterministycznej; por. informacje przedstawione w analizie ekonomicznej [133]).

Co więcej, z uwagi na uwzględnienie cen zbytu netto leków Trobalt[®] zgodnych z wnioskiem refundacyjnym Podmiotu odpowiedzialnego, do grona parametrów niepewnych nie zakwalifikowano również cen ocenianych leków i nie testowano wpływu ich wysokości na wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

3. Wyniki analizy wpływu na budżet

3.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

3.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji. ND – nie dotyczy.

Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
Całkowite nakłady finansowe wśród pacjentów z analizowanej populacji poddawanych obserwacji	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt stosowania leczenia wspomagającego z wykorzystaniem retygabiny	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt dojazdu pacjenta do placówki medycznej (transport karetką w przypadku NFZ lub dojazd na własny koszt pacjenta)	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich



Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
	Rok 2015						
Koszt specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt wizyt w izbie przyjęć (CIP)	Rok 2012						
	Rok 2013						

3.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny



Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt świadczeń diagnostycznych, kosztochłonnych	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Ustalono, że w przypadku umieszczenia ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych kwota refundacji NFZ za opakowania leków Trobalt® w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku wyniesie odpowiednio: ██████████ PLN, ██████████ PLN, ██████████ PLN i ██████████ PLN.

Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym wśród dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leków aktualnie refundowanych we wskazaniu padaczka oporna na leczenie będzie wiązało się z ██████████

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji sugerują, że umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych będą towarzyszyć ██████████ finansowe płatnika publicznego wynoszące:

- ██████████ PLN w 2012 roku,
- ██████████ PLN w 2013 roku,
- ██████████ PLN w 2014 roku oraz
- ██████████ PLN w 2015 roku.

Z perspektywy pacjenta obserwowane będą ██████████, których wysokość ustalona została na poziomie:

- ██████████ PLN w 2012 roku,
- ██████████ PLN w 2013 roku,
- ██████████ PLN w 2014 roku oraz
- ██████████ PLN w 2015 roku.

3.2. Scenariusz minimalny

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz minimalny wielkości populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

3.2. Scenariusz minimalny

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji. ND – nie dotyczy.

Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
Całkowite nakłady finansowe wśród pacjentów z analizowanej populacji poddawanych obserwacji	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt stosowania leczenia wspomagającego z wykorzystaniem retygabiny	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt dojazdu pacjenta do placówki medycznej (transport karetką w przypadku NFZ lub dojazd na własny koszt pacjenta)	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
	Rok 2015						
Koszt specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt wizyt w izbie przyjęć (CIP)	Rok 2012						
	Rok 2013						

3.2. Scenariusz minimalny



Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt świadczeń diagnostycznych, kosztochłonnych	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Rozpatrując scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji pacjentów z padaczką lekooporną, zaobserwowano istotny wpływ wielkości analizowanej populacji na wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet.

Uwzględnienie minimalnej wielkości populacji skutkowało redukcją wynoszącą [REDAKT] obserwowanych w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego inkrementalnych zmian netto całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego lub pacjenta tytułem realizacji porównywanych scenariuszy.

Ustalono, że przy minimalnej wielkości populacji pacjentów stosujących refundowaną retygabinę koszt jej refundacji dla NFZ w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku wyniesie odpowiednio: [REDAKT] PLN [REDAKT] PLN.

Wyniki analizy rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji sugerują, że umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych będzie towarzyszyć inkrementalna zmiana całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego wynosząca:

- [REDAKT] PLN w 2012 roku,
- [REDAKT] PLN w 2013 roku,
- [REDAKT] PLN w 2014 roku oraz
- [REDAKT] PLN w 2015 roku.

Z perspektywy pacjenta obserwowane będą [REDAKT] których wysokość, przy minimalnej wielkości analizowanej populacji, ustalona została na poziomie:

- [REDAKT] PLN w 2012 roku,
- [REDAKT] PLN w 2013 roku,
- [REDAKT] PLN w 2014 roku oraz
- [REDAKT] PLN w 2015 roku.

3.3. Scenariusz maksymalny

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

3.3. Scenariusz maksymalny

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji. ND – nie dotyczy.

Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
Całkowite nakłady finansowe wśród pacjentów z analizowanej populacji poddawanych obserwacji	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt stosowania leczenia wspomagającego z wykorzystaniem retygabiny	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt dojazdu pacjenta do placówki medycznej (transport karetką w przypadku NFZ lub dojazd na własny koszt pacjenta)	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
	Rok 2015						
Koszt specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt wizyt w izbie przyjęć (CIP)	Rok 2012						
	Rok 2013						

3.3. Scenariusz maksymalny



Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt świadczeń diagnostycznych, kosztochłonnych	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Uwzględnienie maksymalnej wielkości populacji skutkowało obserwowanych w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego inkrementalnych zmian netto płatnika publicznego lub pacjenta tytułem realizacji porównywanych scenariuszy.

Ustalono, że przy maksymalnej wielkości populacji pacjentów stosujących refundowaną retygabinę dla NFZ w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku wyniesie odpowiednio:

Wyniki analizy rozpatrującej scenariusz maksymalnej wielkości analizowanej populacji sugerują, że umieszczenie ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych płatnika publicznego wynoszących:

- PLN w 2012 roku,
- PLN w 2013 roku,
- PLN w 2014 roku oraz
- PLN w 2015 roku.

Z perspektywy pacjenta obserwowane będą których wysokość, przy maksymalnej wielkości analizowanej populacji, ustalona została na poziomie:

- PLN w 2012 roku,
- PLN w 2013 roku,
- PLN w 2014 roku oraz
- PLN w 2015 roku.

3.4. Scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz wielkości analizowanej populacji najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra® przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®. ND – nie dotyczy.

Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
Całkowite nakłady finansowe wśród pacjentów z analizowanej populacji poddawanych obserwacji	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt stosowania leczenia wspomagającego z wykorzystaniem retygabiny	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt dojazdu pacjenta do placówki medycznej (transport karetką w przypadku NFZ lub dojazd na własny koszt pacjenta)	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich



Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
	Rok 2015						
Koszt specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt wizyt w izbie przyjęć (CIP)	Rok 2012						
	Rok 2013						

3.4. Scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®



Kategoria kosztu	Rok rozliczeniowy	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Koszt świadczeń diagnostycznych, kosztochłonnych	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

W ramach scenariusza najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków lewetiracetamu ustalono, że w przypadku umieszczenia ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych kwota refundacji NFZ za opakowania leków Trobalt® w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku wyniesie odpowiednio: [REDACTED]

Wyniki uwzględniające scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra® sugerują, że umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych będzie towarzyszyć [REDACTED] wynoszący:

- [REDACTED] PLN w 2012 roku,
- [REDACTED] PLN w 2013 roku,
- [REDACTED] PLN w 2014 roku oraz
- [REDACTED] PLN w 2015 roku.

Z perspektywy pacjenta obserwowane będą [REDACTED] których wysokość ustalona została na poziomie:

- [REDACTED] PLN w 2012 roku,
- [REDACTED] PLN w 2013 roku,
- [REDACTED] PLN w 2014 roku oraz
- [REDACTED] PLN w 2015 roku.

3.5. Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości uwzględniające wariant 1. kryteriów wyłączenia z obserwacji analizowanych pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości. Całkowite nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy pacjenta.

Scenariusz	Rok	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
Najbardziej prawdopodobny	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Minimalny	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						
Maksymalny	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



Scenariusz	Rok	Wynik z perspektywy PŁATNIKA PUBLICZNEGO (NFZ)			Wynik z perspektywy ŚWIADCZENIOBIORCY (PACJENTA)		
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto
Najlepiej dopasowany do dynamiki sprzedaży leków Keppra®	Rok 2015						
	Rok 2012						
	Rok 2013						
	Rok 2014						
	Rok 2015						



Przedstawione wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wcześniej postawioną tezę – niezależnie od wariantu kryteriów wykluczenia ocenianych pacjentów z obserwacji otrzymano identyczne inkrementalne zmiany netto całkowitych nakładów finansowanych zarówno płatnika publicznego jak i pacjentów.

3.6. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej umieszczenia ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przy cenach leków Trobalt® i sposobu finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za retygabinę przy uwzględnieniu 100% skłonności lekarzy prowadzących terapię do stosowania retygabiny wyniesie w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku odpowiednio: [REDACTED]

Przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej dopasowanego do dynamiki sprzedaży leków Keppra® kwota refundacji za leki Trobalt® w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku odpowiednio: [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że realizacja „nowego scenariusza”, uwzględniającego współfinansowanie ze środków publicznych stosowania retygabiny (Trobalt®) w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem aktualnie refundowanych leków we wskazaniu padaczka oporna na leczenie, będzie [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy pacjenta.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że umieszczenie ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [REDACTED] płatnika publicznego wynoszących przy uwzględnieniu 100% skłonności lekarzy prowadzących terapię przeciwpadaczkową do przypisywania retygabiny:

- [REDACTED] w 2012 roku,
- [REDACTED] w 2013 roku,
- [REDACTED] w 2014 roku oraz

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

- [REDAKTOWANE] PLN) w 2015 roku.

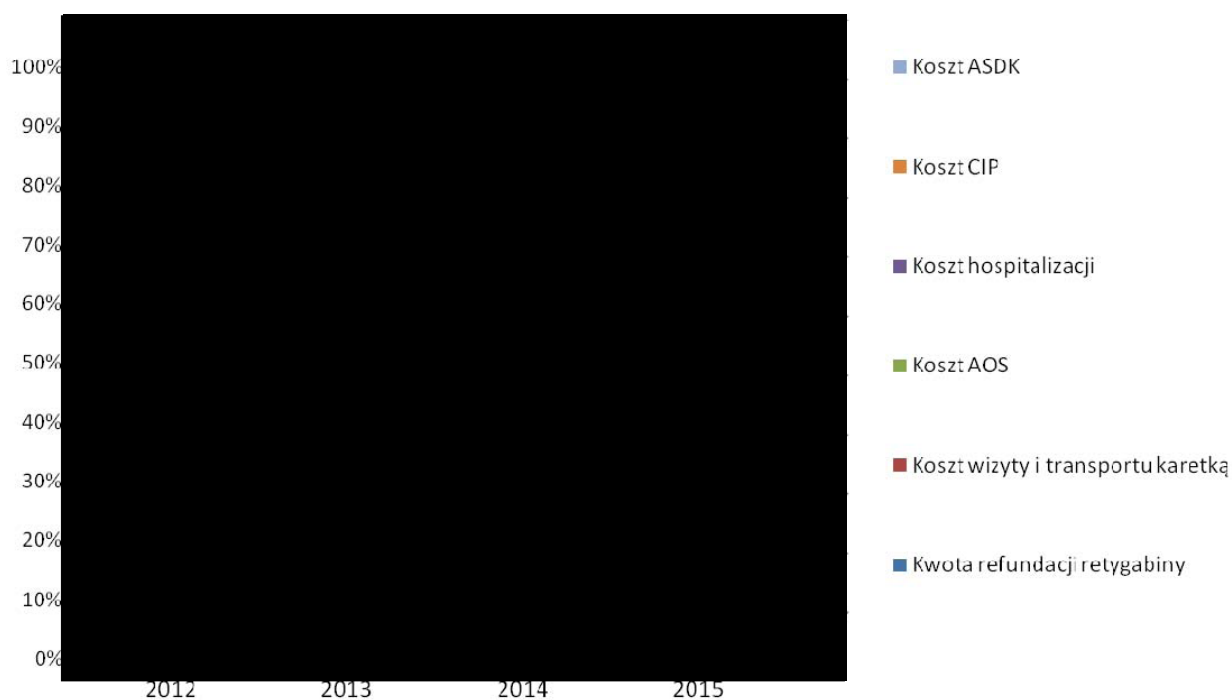
[REDAKTOWANE] z perspektywy pacjenta towarzyszące pozytywnej decyzji refundacyjnej określono na poziomie:

- [REDAKTOWANE] PLN) w 2012 roku,
- [REDAKTOWANE] PLN) w 2013 roku,
- [REDAKTOWANE] PLN) w 2014 roku oraz
- [REDAKTOWANE] PLN) w 2015 roku.

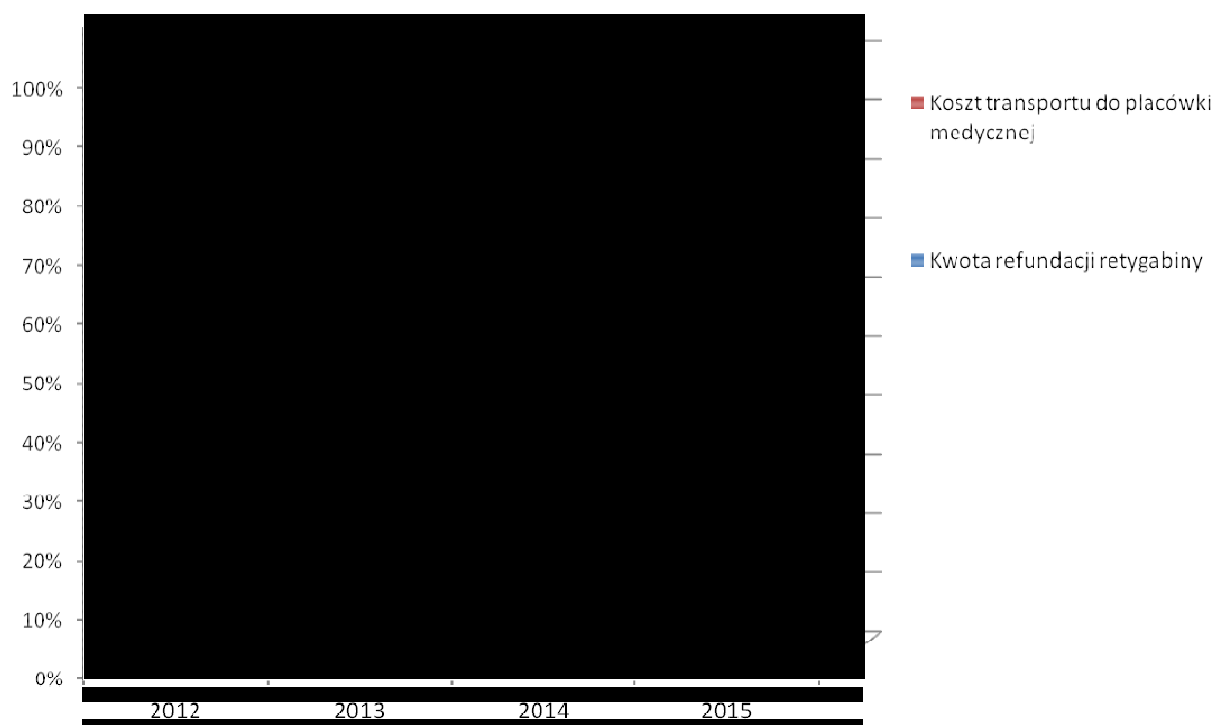
W ramach scenariusza najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków lewetiracetamu ustalono, że [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego wynosić będą: [REDAKTOWANE] w 2012 roku, [REDAKTOWANE] w 2013 roku, [REDAKTOWANE] w 2014 roku oraz [REDAKTOWANE] w 2015 roku, podczas gdy dodatkowe nakłady finansowe pacjentów ustalono na poziomie: [REDAKTOWANE] PLN w 2012 roku, [REDAKTOWANE] w 2013 roku, [REDAKTOWANE] w 2014 roku oraz [REDAKTOWANE] w 2015 roku.

Określone w analizie wpływu na budżet inkrementalne zmiany całkowitych nakładów finansowych płatnika publicznego z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce.

[REDAKTOWANE]



Wykres 5. Udział poszczególnych kategorii kosztów w koszcie inkrementalnym z perspektywy płatnika publicznego.



Wykres 6. Udział poszczególnych kategorii kosztów w koszcie inkrementalnym z perspektywy pacjenta.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich

Z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy pacjenta koszt opakowania uwzględnionych leków przeciwpadaczkowych określa, w drodze decyzji administracyjnej, Minister właściwy do spraw zdrowia [57]. Tym samym nie występują lokalne zmiany w wysokości tego kosztu.

Wpływ ocenianej technologii lekowej na wysokość zużycia świadczeń szpitalnych został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ośmiu ekspertów klinicznych i eksperta ds. rozliczeń z NFZ oraz na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną (por. [133]). Wyniki wspomnianych badań kwestionariuszowych m.in. wykazały, iż częstotliwość napadów padaczkowych wpływa na charakter i częstotliwości hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględniając wyniki badań świadczących o występowaniu korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z wysokością zużycia zasobów medycznych w innych państwach [128] oraz wyniki badań świadczących o wyższym zużyciu zasobów medycznych wśród pacjentów z napadami padaczkowymi w odniesieniu do pacjentów bez napadów [129], [130], [131], [132] należy uznać, iż wspomniany aspekt z dużym [REDACTED] w praktyce klinicznej.



4. Analiza zużytych zasobów

Zużycie zasobów w ramach porównywanych ze sobą scenariuszy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 15. Zużycie zasobów w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – scenariusz najbardziej prawdopodobny wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego i pacjenta.

Parametr	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana	Zmiana w horyzoncie analizy
Zużycie DDD retygabiny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba wizyt karetki wśród pacjentów z analizowanej populacji	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba odbytych specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych finansowanych w ramach kontraktu świadczeniodawcy z NFZ	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba wizyt pacjentów w izbie przyjęć (CIP)	2012				
	2013				
	2014				
	2015				

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



Parametr	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana	Zmiana w horyzoncie analizy
Liczba hospitalizacji trwających co najmniej 1 dzień	2012				
	2013				
	2014				
	2015				



Tabela 16. Zużycie zasobów w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – scenariusz minimalny wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego i pacjenta.

Parametr	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana	Zmiana w horyzoncie analizy
Zużycie DDD retygabiny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba wizyt karetki wśród pacjentów z analizowanej populacji	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba odbytych specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych finansowanych w ramach kontraktu świadczeniodawcy z NFZ	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba wizyt pacjentów w izbie przyjęć (CIP)	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba hospitalizacji trwających co najmniej 1 dzień	2012				
	2013				
	2014				

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana	Zmiana w horyzoncie analizy
	2015				



Tabela 17. Zużycie zasobów w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – scenariusz maksymalny wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego i pacjenta.

Parametr	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana	Zmiana w horyzoncie analizy
Zużycie DDD retygabiny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba wizyt karetki wśród pacjentów z analizowanej populacji	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba odbytych specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych finansowanych w ramach kontraktu świadczeniodawcy z NFZ	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba wizyt pacjentów w izbie przyjęć (CIP)	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba hospitalizacji trwających co najmniej 1 dzień	2012				
	2013				
	2014				

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana	Zmiana w horyzoncie analizy
	2015				



Tabela 18. Zużycie zasobów w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®.

Parametr	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana	Zmiana w horyzoncie analizy
Zużycie DDD retygabiny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba wizyt karetki wśród pacjentów z analizowanej populacji	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba odbytych specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych finansowanych w ramach kontraktu świadczeniodawcy z NFZ	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba wizyt pacjentów w izbie przyjęć (CIP)	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Liczba hospitalizacji trwających co najmniej 1 dzień	2012				
	2013				
	2014				

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Parametr	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana	Zmiana w horyzoncie analizy
	2015				

W ramach analizy ustalono, że skumulowane zużycie DDD retygabiny do końca 2015 roku wyniesie [redacted] (od [redacted] przy założeniu 100% skłonności lekarzy prowadzących terapię do stosowania retygabiny lub [redacted] przy uwzględnieniu scenariusza wielkości ocenianej populacji najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®).



5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne

Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne – liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY; wartości zaokrąglone).

Wielkość analizowanej populacji	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Zmiana w horyzoncie
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Scenariusz minimalny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Scenariusz maksymalny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®	2012				
	2013				
	2014				
	2015				

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne – liczba pacjentów bez napadów padaczkowych (informacje dotyczą pacjentów w ostatnim tygodniu roku).

Wielkość analizowanej populacji	Rok	Wartość			
		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Inkrementalna zmiana netto	Zmiana w horyzoncie analizy
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Scenariusz minimalny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Scenariusz maksymalny	2012				
	2013				
	2014				
	2015				
Scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®	2012				
	2013				
	2014				
	2015				

Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne sugerują, że realizacja scenariusza nowego w miejsce istniejącej praktyki klinicznej (umieszczenie ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych



leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) będzie wiązała się z mierzalnymi efektami zdrowotnymi wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne świadczą, iż w horyzoncie analizy stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu zniweluje napady padaczkowe u [REDACTED] dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo przy uwzględnieniu 100% skłonności lekarzy prowadzących terapię do stosowania retygabiny lub [REDACTED] przy uwzględnieniu scenariusza wielkości ocenianej populacji najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®.

Do końca 2015 roku skumulowana liczba lat życia skorygowanych jakością wśród pacjentów z analizowanej populacji [REDACTED] dla wariantów uwzględniających [REDACTED] skłonność preskrypcyjną) lub [REDACTED] przy uwzględnieniu scenariusza wielkości ocenianej populacji najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®.

Przy założeniu stosowania retygabiny u wszystkich pacjentów, u których wystąpi potrzeba zastosowania kolejnego leku zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym w 2012 roku [REDACTED] zostanie [REDACTED] lat życia skorygowanych jakością; w 2013 roku – [REDACTED] (od [REDACTED] w 2014 roku – [REDACTED] a w 2015 roku – [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Rozpatrując scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki wzrostu podaży na leki Kepra® ustalono, że wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość wyniesie [REDACTED] w 2012, [REDACTED] w 2013, [REDACTED] w 2014 i [REDACTED] w 2015 roku.

Rozpatrując skłonność płatniczą systemu ochrony zdrowia w Polsce za rok życia skorygowany jakością na poziomie trzykrotnej wartości produktu krajowego brutto na osobę (99 543 PLN w 2012 [133]), można wycenić uzyskane efekty zdrowotne w następujący sposób (tabela poniżej)

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 21. Wycena uzyskanych efektów zdrowotnych.

Scenariusz	Rok	Sklonność płatnicza za dodatkowe efekty zdrowotne ustalona na poziomie 3xPKB per capita za QALY
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	2012	
	2013	
	2014	
	2015	
Scenariusz minimalny	2012	
	2013	
	2014	
	2015	
Scenariusz maksymalny	2012	
	2013	
	2014	
	2015	
Scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra®	2012	
	2013	
	2014	
	2015	

Estymowane kwoty przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych Narodowego Funduszu Zdrowia towarzyszących umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i tym samym mogą świadczyć o zasadności pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego produktu leczniczego Trobalt®.



6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet sugerują, że realizacji nowego scenariusza z wysokim prawdopodobieństwem będą towarzyszyć [REDACTED] z perspektywy pacjenta oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

Wysokość [REDACTED] uwarunkowana jest zakresem wykorzystania ocenianej interwencji: im więcej pacjentów będzie stosować współfinansowany ze środków publicznych produkt leczniczy Trobalt[®], tym wyższe [REDACTED]

Stosowanie produktu Trobalt[®] w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę.

Analizowany produkt leczniczy jest podawany doustnie w formie tabletek powlekanych [66].

Leczenie produktem leczniczym Trobalt[®] może przebiegać zarówno w warunkach szpitalnych, jak i w warunkach ambulatoryjnych/domowych.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu leczniczego retygabiny – uważa się, że decyzja o współfinansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia itp.).

Co więcej, stosowanie produktu Trobalt[®] nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Ze względu na analogiczny sposób podawania i ocenę skuteczności klinicznej ocenianej interwencji w odniesieniu do interwencji aktualnie stosowanych w praktyce klinicznej, wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną zostały spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z padaczką oporną na leczenie.

Podjęcie decyzji o współfinansowaniu ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, skutkiem czego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Stosowanie retygabiny w analizowanym wskazaniu zmniejsza lub całkowicie redukuje częstotliwość występowania napadów padaczkowych wśród dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie [52].

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w Polsce wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie [133] prawdopodobieństwo przejścia na rentę zdrowotną, rentę socjalną lub wcześniejszą emeryturę wśród pacjentów z analizowanej populacji nie zależy istotnie od częstotliwości występowania napadów padaczkowych.

W ramach regresji logistycznej wyników badania ankietowego wśród pacjentów wykazano, że tylko długość okresu od zdiagnozowania padaczki ma istotny wpływ na wysokość prawdopodobieństwa pobierania świadczeń społecznych.

Istotnej korelacji nie zaobserwowano dla pozostałych predyktorów, do których zaliczono m.in. częstotliwość napadów w miesiącu (dla wskazanego parametru zaobserwowano nieistotną statystycznie ujemną korelację z wartością środkową świadczącą, iż im wyższa częstotliwość napadów, tym mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania świadczeń ZUS).

Tym samym nie należy się spodziewać, iż umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych towarzyszyć będzie zmiana wysokości świadczeń socjalnych udzielanych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych.



7. Aspekty etyczne i społeczne

Po szerokim przeanalizowaniu problemu zdecydowano, że decyzja o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt® nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Pozytywne rozpatrzenie wniosku refundacyjnego Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., dotyczącego umieszczenia ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych będzie wymagało stworzenia odrębnego zakresu wskazań refundacyjnych – zgodnie z propozycją Podmiotu odpowiedzialnego oceniana interwencja finansowana będzie w następującym wskazaniu „Padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”.

Współfinansowanie stosowania retygabiny w analizowanym wskazaniu na zasadach proponowanych powyżej spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana interwencja spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. [125] w następującym zakresie:

- wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych związanych z obniżoną jakością życia (napadów padaczkowych),
- wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukuje ryzyko wystąpienia urazów powstałych w trakcie napadu padaczkowego),
- poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia napadów padaczkowych może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana (zapobiega przedwczesnemu zgonowi podczas napadu padaczkowego),
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo,

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- w ramach analizy ekonomicznej określono [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] w przypadku zastosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo w odniesieniu do placebo [133].

Co więcej, obserwowane w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet [REDAKTOWANO] płatnika publicznego towarzyszące umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Wykazie w pierwszych latach refundacji są w pełni uzasadnione, biorąc pod uwagę zakres uzyskiwanych efektów zdrowotnych (por. rozdział 5.).

Tym samym podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej analizowanego problemu pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń gwarantowanych wśród dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leków z grupy Epi-lo.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że retygabina jest pierwszym lekiem z klasy aktywatorów kanału potasowego, jaki jest wprowadzany do obrotu w Polsce. Rozszerzenie dostępu do jej stosowania może w znacznym stopniu poprawić wyniki zdrowotne wśród pacjentów z analizowanej populacji poprzez zwiększenie różnorodności dostępnych opcji terapeutycznych i tym samym stwarza możliwość korzystniejszego dostosowania schematu leczenia do indywidualnych potrzeb dorosłego pacjenta z padaczką oporną na leczenie.

Brak finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych może ograniczyć dostęp do świadczeń skutecznych w zapobieganiu przedwczesnego zgonu wśród analizowanych pacjentów.

Tym samym możliwe jest, że oceniana technologia medyczna może stanowić odpowiedź dla grupy osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których stosowanie wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny i topiramatu lub kombinacji ww. substancji czynnych nie było dostatecznie skuteczne lub tolerowane.

W przypadku uwzględniania proponowanej formy finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia



żywnościowego oraz wyrobów medycznych) dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród pacjentów, u których jest ona wskazana.

Refundacja retygabiny w analizowanym wskazaniu zwiększy dostępność analizowanej interwencji dla pacjenta, co istotnie poprawi wyniki zdrowotne dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leków z grupy Epi-lo, o czym świadczą wyniki przeprowadzonej przez ██████████ analizy ekonomicznej [133].

Wyższa różnorodność dostępnych dla pacjenta schematów leczenia powstała wskutek umieszczenia ocenianej technologii medycznej w Wykazie zwiększy możliwości dostosowania rodzaju opcji terapeutycznej do indywidualnych potrzeb chorego, co może sprawić, że zostaną osiągnięte znacznie lepsze wyniki prewencji napadów padaczkowych w warunkach polskich.

Pacjentów, u których oceniana interwencja znajdzie zastosowanie, będzie cechowała zmniejszona utrata produktywności związana z ponownymi hospitalizacjami, konsultacjami lekarskimi, absencją pracowniczą, skutkiem czego rzadziej wystąpią incydenty doprowadzające do okresowej niezdolności do pracy chorych lub ich opiekunów [133].

Uwzględniając proponowaną strategię finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, należy się spodziewać ██████████ wśród małej liczby pacjentów w wyniku współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® w analizowanym wskazaniu.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu leczniczego retygabiny w leczeniu wspomagającym padaczki lekoopornej – uważa się, że pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii nie wpłynie istotnie na koszty lub wyniki zdrowotne dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię. Obniżeniu może ulec liczba dni absencji pracowniczej wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji, ale nie istnieją wystarczające dowody na potwierdzenie tej tezy (por. [133]).

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Pozytywna decyzja o umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

- zwiększy [REDAKTOWANO] analizowanych pacjentów z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi nowego leku o unikatowym mechanizmie działania,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjenta z analizowanej populacji,
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację,
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz lekarzy prowadzących ich terapię,
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Trobalt® u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu; zaleca się, aby informować pacjentów o ryzyku wystąpienia zatrzymania moczu, bolesnego lub trudnego oddawania moczu i trudności z rozpoczęciem oddawania moczu.

Należy zachować ostrożność, przepisując leki Trobalt® z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT w zapisie EKG, jak również u pacjentów z potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem komór, hipokaliemią lub hipomagnezemią, a także u pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy są w wieku 65 lat i powyżej.

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

Leczenie produktem leczniczym Trobalt® przebiega zazwyczaj w warunkach ambulatoryjnych/domowych; jego stosowanie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz dysponujący doświadczeniem w neurologii.

Przed przystąpieniem do leczenia z wykorzystaniem retygabiny lekarz powinien poinformować pacjenta o potencjalnych działaniach niepożądanych związanych z jego stosowaniem (przede wszystkim o zatrzymaniu moczu, splątaniu, zaburzeniach psychotycznych i omamach) [66].

Wszystkie powyższe ryzyka będą minimalizowane i zabezpieczone wprowadzonym planem minimalizacji ryzyka dla Trobalt® (RMP).



W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Trobalt® nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

8. Dyskusja

Przedmiotem opracowania jest ocena wpływu na budżet stosowania produktu leczniczego Trobalt® w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leków z grupy Epi-lo.

Retygabina zawarta w analizowanym produkcie leczniczym wpływa na działanie kanałów potasowych umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu.

Retygabina to pierwszy lek z klasy aktywatorów kanału potasowego, jaki jest wprowadzany do obrotu w Polsce, więc rozszerzenie dostępu do jej stosowania może w znacznym stopniu poprawić wyniki zdrowotne wśród pacjentów z analizowanej populacji poprzez zwiększenie różnorodności dostępnych opcji terapeutycznych i tym samym możliwość korzystniejszego dostosowania schematu leczenia do indywidualnych potrzeb dorosłego pacjenta z padaczką oporną na leczenie.

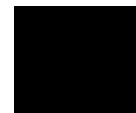
W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykazano, że realizacja nowego scenariusza będzie wymagała dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

Mając na celu walidację wyników niniejszej analizy wpływu na budżet, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Medline, Cochrane Collaboration, Centre for Reviews and Dissemination, NIHR Health Technology Assessment programme, EMBASE* (ostatnia aktualizacja przeglądu została przeprowadzona w dniu 20 kwietnia 2012 roku).

Wśród odnalezionych doniesień naukowych zidentyfikowanych do walidacji konwergencji wyników niniejszego modelowania (oceniających co najmniej jedną z uwzględnionych w opracowaniu substancji czynnych [70], [119], [121], [122], [123],) tylko jedno dotyczyło stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie [119].

Badanie [119] nie zawiera wyników analizy wpływu na budżet, skutkiem czego nie zostało włączone do oceny konwergencji wyników niniejszego opracowania.

Dodatkowo zgodnie ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej z 11 stycznia 2012 roku [109], [136] ustalono że stosowanie lakozamidu w analizowanym wskazaniu związane będzie ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leków.



Ze względu na brak jakichkolwiek informacji dotyczących analizy wpływu na budżet przedłożonej Radzie Konsultacyjnej (m.in. brak możliwości określenia kosztu jednostkowego lakoamidu, charakteru modelowania, wielkości docelowej populacji) nie jest możliwe przeprowadzenie walidacji wyników niniejszego opracowania na podstawie analiz dotyczących stosowania lakoamidu w analizowanym wskazaniu.

Informacje dotyczące uwzględnienia wyłącznie kosztów leków w analizie wpływu na budżet oceniającej konsekwencje finansowania ze środków publicznych leczenia III linii z wykorzystaniem lakoamidu [109], [136] sugerują, że w ramach wspomnianego opracowania uwzględniono uproszczoną analizę rynkową zakładającą prawdopodobnie przejście przez refundowany lakoamid części rynku leków stosowanych w padaczce opornej na leczenie.

Wspomniany aspekt wiąże się prawdopodobnie z uwzględnieniem kosztu lewetiracetamu z 2011 roku kiedy produkt leczniczy Kepra® nie posiadał odpowiedników generycznych na polskim rynku (lewetiracetam był wówczas najdroższą substancją czynną z grona Epi-lo)

Zgodnie z wynikami modelu kohortowego opisanego w analizie ekonomicznej [133], którego populacyjne rozszerzenie wykorzystano w niniejszym opracowaniu, średni okres terapii retygabiną to około [REDACTED] (czas do zgonu, braku odpowiedzi na leczenie lub działań niepożądanych przerywających leczenie w zależności co wystąpi pierwsze).

Przy założeniu uproszczonego modelu rynku (3 leki z grupy [REDACTED] oraz jeden lek stosowany w [REDACTED] w horyzoncie 3 lat dla pacjentów włączonych w pierwszym roku można określić, że po niepowodzeniu leku A pacjent:

- w ramach scenariusza nowego poddawany jest leczeniu III rzutu przez okres [REDACTED] następnie lekiem B przez okres również [REDACTED]
- w ramach scenariusza istniejącego poddawany jest leczeniu z wykorzystaniem leku B przez okres [REDACTED] następnie stosuje lek C również przez okres [REDACTED]

Tym samym wyniki analizy wpływu na budżet wśród ww. pacjentów powinny dotyczyć:

- w 1. roku porównania kosztów leku B (scenariusz istniejący) z lekiem stosowanym w III rzucie (scenariusz nowy),
- w 2. roku porównania kosztów leku B stosowanego przez [REDACTED] oraz leku C stosowanego przez [REDACTED] (scenariusz istniejący) z lekiem stosowanym w III rzucie przez pół roku oraz lekiem B przez kolejne [REDACTED] (scenariusz nowy),
- w 3. roku porównania kosztów leku C (scenariusz istniejący) z lekiem B (scenariusz nowy).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Zakładając, że lek C jest droższy od leku B wśród ww. kohorty pacjentów (część populacji otwartej analizy wpływu na budżet) generowane są oszczędności wpływające na inkrementalne zmiany netto całkowitych nakładów finansowych wynikających z finansowania ze środków publicznych terapii III linii.

Tym samym, uwzględniając przejęcie części rynku sprzedaży leków II linii przez lek stosowany w III linii leczenia przeciwpadaczkowego dla poszczególnych pacjentów, dodatkowe nakłady finansowe mogą być zredukowane przez różnice pomiędzy kosztem leków stosowanych w II rzucie.

Przykładowo jeżeli roczna terapia lekiem B kosztowałaby płatnika ■■■ PLN, lekiem C – ■■■ a lekiem III linii – ■■■ obserwowane różnice w kosztach w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie w 1. roku wyniosłyby:

- ■■■ PLN w 1. roku
- ■■■ PLN w 2. roku oraz
- ■■■ PLN w 3. roku.

Sumaryczna różnica w kosztach wśród tych pacjentów wyniosłaby ■■■ PLN w okresie 3 lat refundacji przy zużyciu substancji czynnej stosowanej w leczeniu III linii opiekującym na kwotę ■■■ PLN.

Z jednej strony obserwowane różnice mogą być naturalną konsekwencją wdrożenia III linii leczenia (i na pewno u części pacjentów jest to prawdziwe), z drugiej strony stwarza możliwość manipulacji mogącej skutkować obniżeniem dodatkowych nakładów finansowych związanych z rozważaną decyzją refundacyjną.

Wiarygodna analiza uwzględniająca leki z grupy Epi-lo musiałaby być poparta informacjami na temat losów leczenia wszystkich pacjentów z analizowanej populacji, co wymagałoby przeprowadzenia zakrojonego na szeroką skalę badania obserwacyjnego dużej liczby pacjentów z padaczką oporną na leczenie w Polsce.

Opierając się na powyższym, ustalono niską wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet uwzględniającą rynek sprzedaży leków stosowanych w padaczce odpornej na leczenie, co przy braku wiarygodnych informacji na temat sekwencji stosowanych leków przeciwpadaczkowych stwarza zagrożenie otrzymania niewiarygodnych wyników analizy poprzez odpowiednie dostosowanie sekwencji stosowanych leków i/albo stopni przejęć poszczególnych substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia przeciw padaczkowego.



Realizując konserwatywne podejście do analizowanego problemu w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono [REDACTED]

Przy ocenie wielkości analizowanej populacji posłużono się pewnymi uproszczeniami wynikającymi przede wszystkim ze skomplikowanej natury analizowanego problemu klinicznego (np. stosowania kilku leków jednocześnie przez pacjentów z analizowanej populacji, por. rozdział 2.5.).

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

Uwzględniając powyższe, przy obliczeniach wpływu zmiany statusu refundacyjnego ocenianej technologii medycznej na stopień jej wykorzystania nie uwzględniono kosztu innych substancji czynnych stosowanych w farmakoterapii przeciwpadaczkowej (por. dodatkowo informacje przedstawione w rozdziale 2.4.).

Przedstawione uproszczenie nie powinno istotnie wpływać na inkrementalne zmiany netto całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego lub pacjentów, gdyż realizacja proponowanej strategii refundacyjnej może powodować wyłącznie opóźnienie stosowania leków z grupy Epi-lo – nie zastępuje ich stosowania (por. informacje przedstawione powyżej oraz w następujących raportach [113], [133]).

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie aspekty dotyczące współfinansowania ze środków publicznych stosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej trzech nieskutecznych próbach leczenia (lekami refundowanymi w padaczce oraz co najmniej jednym lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie) została przedstawiona w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

Tabela 22. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania retygabiny w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> • jedyny lek modyfikujący działanie kanałów potasowych umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu, • wymierna poprawa wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji, • wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych związanych z obniżoną jakością życia (napadów padaczkowych), • wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukuje ryzyko wystąpienia urazów powstałych w trakcie napadu padaczkowego), • poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia napadów padaczkowych może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana (zapobiega przedwczesnemu zgonowi podczas napadu padaczkowego), • cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo [52], • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED] • spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego, • możliwa poprawa wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji będąca rezultatem odrębnego mechanizmu działania retygabiny, • uzasadnione poprawą wyników zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji dodatkowe nakłady finansowe NFZ.
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED]



Parametr	Wartość
Szanse	<ul style="list-style-type: none">■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none">• nie zidentyfikowano

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

9. Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na system ochrony zdrowia wskazują, że realizacja „nowego scenariusza”, uwzględniającego współfinansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® w terapii wspomagającej dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych których stosowanie aktualnie jest refundowane we wskazaniu padaczka oporna na leczenie (gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát lub wigabatryna) będzie [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego oraz będzie [REDAKTOWANE] z perspektywy pacjenta.

Ustalono, że umieszczenie ocenianej technologii lekowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przy cenach leków Trobalt® i sposobu refundacji proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., będzie związane z kosztem refundacji retygabiny z perspektywy płatnika publicznego ustalonymi na poziomie:

- [REDAKTOWANE] w 2012 roku,
- [REDAKTOWANE] w 2013 roku,
- [REDAKTOWANE] w 2014 roku i
- [REDAKTOWANE] w 2015 roku.

Współfinansowanie ze środków publicznych stosowania retygabiny w leczeniu dodanym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną będzie związane z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy płatnika publicznego, które w horyzoncie analizy zostały oszacowane na poziomie:

- [REDAKTOWANE] w 2012 roku,
- [REDAKTOWANE] w 2013 roku,
- [REDAKTOWANE] w 2014 roku oraz
- [REDAKTOWANE] w 2015 roku.

Z perspektywy pacjenta dodatkowe nakłady finansowe towarzyszące pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano na poziomie:

- [REDAKTOWANE] w 2012 roku,
- [REDAKTOWANE] w 2013 roku,
- [REDAKTOWANE] w 2014 roku oraz
- [REDAKTOWANE] w 2015 roku.

Przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej dopasowanego do dynamiki sprzedaży leków Keppra® kwota refundacji za leki Trobalt® w 2012, 2013, 2014 i 2015 roku odpowiednio: [REDACTED]

W ramach scenariusza najlepiej dopasowanego do dynamiki historycznej sprzedaży leków lewetiracetamu ustalono, że [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego wynosić będą: [REDACTED] w 2012 roku, [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku oraz [REDACTED] w 2015 roku, podczas gdy [REDACTED] finansowe pacjentów ustalono na poziomie: [REDACTED] w 2012 roku, [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku oraz [REDACTED] w 2015 roku.

Za współfinansowaniem ze środków publicznych produktu Trobalt® w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leków z grupy Epi-lo przemawiają aspekty zdrowotne analizowanych pacjentów, aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne sugerują, że realizacja scenariusza nowego będzie wiązała się z mierzalnymi efektami zdrowotnymi wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych dotyczącej rozważanej decyzji zwrócono uwagę na możliwość:

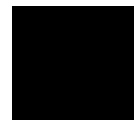
- zapewnienia równego dostępu do świadczeń spełniających warunki gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz
- poprawy satysfakcji z leczenia wśród analizowanych pacjentów.

Zaobserwowano, że oceniana technologia medyczna spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. [125] w następującym zakresie:

- wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych związanych z obniżoną jakością życia (napadów padaczkowych),
- wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukuje ryzyko wystąpienia urazów powstałych w trakcie napadu padaczkowego),
- poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia napadów padaczkowych może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana (zapobiega przedwczesnemu zgonowi podczas napadu padaczkowego),

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo,
- w ramach analizy ekonomicznej określono akceptowalny w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w przypadku zastosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo w odniesieniu do kontynuacji dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo [133].



10. Bibliografia

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/-wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012 roku).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Orlewska E: *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego przeprowadzania oceny ekonomicznej technologii medycznych*, 2009. www.farmakoekonomika.pl/cms/images/stories-/files/wytyczne_2009.pdf.
- [6] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [7] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [8] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [9] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [10] Weinstein MC: Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. *Int J Technol Assess Health Care*. 1990;6(1):93-103.
- [11] Cantor SB: Extended dominance, cost-effectiveness analysis and ethics: A quantitative assessment. *Med Decis Making* 1994; 14: 259–265.
- [12] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [13] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [14] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [15] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [16] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [17] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [18] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

-
- [19] Limpert E, Stahel WA and Abbot M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [20] Neapolitan RE: The principle of interval constraints: a generalization of the symmetric Dirichlet distribution. *Math Biosci.* 1991 Feb;103(1):33-44.
- [21] Briggs AH, Ades AE, Price MJ: Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of the Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making.* 2003 Jul-Aug;23(4):341-50.
- [22] Ades AE, Lu G, Claxton K: Expected value of sample information calculations in medical decision modeling. *Med Decis Making.* 2004 Mar-Apr;24(2):207-27.
- [23] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [24] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health.* 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [25] Caro JJ: Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(4):323-32.
- [26] Elizandro D, Taha H: *Simulation of Industrial Systems: Discrete Event Simulation Using Excel/VBA.* Auerbach Publications; 1 edition (17 Dec 2007).
- [27] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE: 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [28] Łanda K: (red.). *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka.* CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [29] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms.* Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [30] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 26 marca 2012 roku).
- [31] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2012 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: 27 marca 2012 roku).
- [32] Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie zaktualizowanego szacunku PKB za 2010 r. www.stat.gov.pl/gus/5840_1338_PLK_HTML.htm (ostatnia aktualizacja: 26 marca 2012 roku).
- [33] Portal internetowy Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 26 marca 2012 roku).
- [34] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu *Medycyna Praktyczna*, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 26 marca 2012 roku).
- [35] Informator Ministerstwa Zdrowia o refundowanych produktach leczniczych, bil.aptek.pl/servlet/specjalista_l/list (ostatnia aktualizacja: 26 marca 2012 roku).
-



- [36] Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
 - [37] Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
 - [38] Zarządzenie Nr 74/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
 - [39] Zarządzenie Nr 90/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
 - [40] Zarządzenie Nr 73/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
 - [41] Zarządzenie Nr 52/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: rehabilitacja lecznicza.
 - [42] Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
 - [43] Zarządzenie Nr 56/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: zaopatrzenie w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami pomocniczymi.
 - [44] Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: opieka paliatywna i hospicyjna.
 - [45] Zarządzenie Nr 63/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: profilaktyczne programy zdrowotne.
 - [46] Zarządzenie Nr 66/2011/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: lecznictwo uzdrowiskowe.
 - [47] Zarządzenie Nr 65/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
 - [48] Zarządzenie Nr 83/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej.
 - [49] Zarządzenie Nr 71/2011/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ratownictwo medyczne.
-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- [50] Zarządzenie Nr 80/2009/DSM Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: pomoc doraźna i transport sanitarny.
- [51] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 20 kwietnia 2012 roku).
- [52] Przeprowadzony przez ██████████ przegląd systematyczny badań klinicznych pod tytułem "Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo preparatu Trobalt® (retygabina) jako leku wspomagającego leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez u osób dorosłych z padaczką w odniesieniu do placebo, wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny i lewetiracetamu." Kraków (kwiecień 2012).
- [53] Ustawa z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy ocenach. Dziennik Ustaw nr 118. Poz. 989.
- [54] Trwanie życia w 2010 r. www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012 roku).
- [55] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2011 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2012 r. Dz.U. 2011 nr 192 poz. 1141.
- [56] Miesięczne kursy walut w kwietniu. www.nbp.pl/kursy/archiwum/internet.xls (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012 roku).
- [57] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- [58] Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R et al.: 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset. *Neurology*. 2007 Apr 10;68(15):1197-204.
- [59] Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al.: RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1817-24.
- [60] French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian et al.: On behalf of the RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 2011 Mar 30. [Epub ahead of print].
- [61] Valeant Pharmaceuticals North America. Advisory Committee Briefing Document. Ezogabine for Partial Seizures in Epilepsy (NDA - 022345). Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. 11.08.2010.
- [62] Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2010 r. http://www.stat.gov.pl/-cps/rde/xbcr/gus/PUBL_L_powierzchnia_ludnosc_teryt_2010.pdf (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012 roku).
- [63] Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P: Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2224-33.
- [64] Tomik BJ: Trudności diagnostyczne dotyczące chorych na padaczkę — opis przypadku. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 2, 81–84.

- [65] Epilepsy in the WHO European region: Fostering Epilepsy Care in Europe. www.globalcampaignagainst-epilepsy.org/library/epilepsy-in-the-who-fostering-epilepsy-care-in-europe.
- [66] Charakterystyka produktu leczniczego Trobalt. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf (ostatnia aktualizacja: 26 stycznia 2012 roku) .
- [67] Rakitin A, Liik M, Oun A, Haldre S: Mortality risk in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2010 Aug 18. [Epub ahead of print].
- [68] Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW: The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*. 2011 Feb;134(Pt 2):388-95.
- [69] Sadatsafavi M, Najafzadeh M, Bansback M, Sizto M, Sun H, Lynd LD, Marra C: A novel method for the calculation of the expected value of partial perfect information. 30th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making Abstracts. (October 19-22, 2008). Philadelphia, USA. Available online at: <http://smdm.confex.com/smdm/2008pa/webprogram/Paper4378.html>.
- [70] Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C et al.: Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9(15).
- [71] Bolin K, Berggren F, Forsgren L: Lacosamide as treatment of epileptic seizures - cost utility results for Sweden. *Acta Neurol Scand*. 2010 Jun;121(6):406-12. Epub 2010 Mar 1.
- [72] Selai CE, Trimble M, Price ML: Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. Presented at ISPOR Fifth Annual European Conference, 3–5 November 2002; Rotterdam.
- [73] Messori A, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Trippoli S, Zaccara G: Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis., *Eur J Clin Pharmacol*,1998-Feb; 53(6):421-7.
- [74] Barcs G, Walker EB, Elger CE et al.: Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000 Dec;41(12):1597-607.
- [75] Matsuo F, Gay P, Madsen J et al.: Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia*. 1996; 37: 857-862.
- [76] Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K et al.: Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Aug;60(4):507-15.
- [77] [No authors listed] Gabapentin in partial epilepsy. UK Gabapentin Study Group. *Lancet*. 1990 May 12;335(8698):1114-7.
- [78] Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 9 lutego 2012 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w czwartym kwartale 2011 r. M.P. 2012 nr 0 poz. 62.
- [79] Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 19 grudnia 2002r. w sprawie wysokości oraz warunków ustalania należności przysługujących pracownikowi zatrudnionemu w państwowej lub samorządowej jednostce sfery budżetowej z tytułu podróży służbowej na obszarze kraju (Dz. U. z 2002r., Nr 236, poz. 1990 z późn. zm.).
- [80] www.cennik-uslug.pl/transport/ceny-taksowki-osobowe (ostatnia aktualizacja: 27 stycznia 2012 roku).
- [81] Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al.: Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):236-42.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- [82] Cramer JA, Arrigo C, Gauer L et al.: Short-term treatment with levetiracetam enhances health-related quality of life in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1999 40 Suppl 2 (98).
 - [83] Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B i wsp.: Dose-response effect of levetiracetam 1 000 and 2 000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Research*, 2002; 48:77-89.
 - [84] Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D et al.: Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Study Group. *Epilepsia*. 2000 Sep;41(9):1179-86.
 - [85] Shorvon S, Janz D, Loiseau P et al.: Efficacy and tolerability of ucb L059 add-on treatment in refractory patients with partial onset epileptic seizures. *Epilepsia* 1996 37 Suppl 5 (170).
 - [86] Shorvon S, Otoul Ch, and Selak I: Efficacy and tolerability of levetiracetam (LEV) as add-on treatment in refractory epileptic patients with partial onset seizures: analysis of the crossover part of the European trial. *Epilepsia* 1999 40 Suppl 2 (248-9).
 - [87] Privitera M, Fincham R, Penry J et al.: Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*. 1996; 46: 1678-1683.
 - [88] Privitera M, Fincham R, Penry JK et al.: Dose-ranging trial with higher doses of topiramate in patients with resistant partial seizures. *Epilepsia*. 1995; 36: 33.
 - [89] Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE et al.: Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*. 1996; 46: 1684-1690.
 - [90] Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE et al.: Topiramate dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36: 33.
 - [91] Dean C, Mosier M, Penry K: Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia*. 1999; 40: 74-82.
 - [92] French JA, Mosier M, Walker S et al.: A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort. *Neurology*. 1996; 46: 54-61.
 - [93] Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW et al.: Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology*. 1993; 43: 2501-2507.
 - [94] Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern European Tiagabine Study Group. *Epilepsy Res*. 1998 Mar;30(1):31-40.
 - [95] Brodie M and Lassen LC: Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of safety and efficacy of tiagabine administered three times daily as adjunctive treatment for partial seizures. *Epilepsia*. 1994, 35 (Suppl 7): 61.
 - [96] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo, 2010.
-

- [97] Majkowski J, Korwin-Piotrowska T, Jędrzejczak J et al.: Charakterystyka napadów padaczkowych w Polsce w okresie od czerwca 2000 do maja 2001 r.: rodzaje i częstość występowania. *Badania wielośrodkowe. Epileptologia*, 2004, 12: 5-25.
- [98] Majkowski J, Kaciński M, Jędrzejczak J et al.: Leczenie farmakologiczne padaczki w Polsce w latach 2000-2001. Analiza wielośrodkowych prospektywnych badań 6195 chorych. *Epileptologia*, 2005, 13: 11-27.
- [99] Komunikat NFZ DGL z 11 stycznia 2012 roku dotyczący wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2011 r. www.nfz.gov.pl.
- [100] Jędrzejczak J: Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 2, 65–70.
- [101] Lunn DJ, Thomas A, Best N, and Spiegelhalter D: (2000) WinBUGS -- a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*, 10:325–337.
- [102] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r.
- [103] Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best N, Lunn D: WinBUGS User Manual: Version 1.4. Cambridge, UK: MRC Biostatistics Unit, 2001.
- [104] Uchwała Nr 5/2008/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 marca 2008 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2007 r.
- [105] Uchwała Nr 4/2009/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2009 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2008 r.
- [106] Uchwała Nr 3/2010/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2010 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2009 r.
- [107] Uchwała Nr 3/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2010 r.
- [108] Uchwała Nr 25/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2011 r.
- [109] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakozamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego. www.aotm.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 16 kwietnia 2012).
- [110] Charakterystyka produktu leczniczego Vimpat®. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/-EPAR - Product Information/human/000863/WC500050338.pdf (ostatnia aktualizacja: 16 kwietnia 2012).
- [111] Thompson SG, Sharp SJ: Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med*. 1999 Oct 30;18(20):2693-708.
- [112] Higgins JPT, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statist.Med.* 2002; 21: 1539–1558
- [113] Przeprowadzona przez ██████████ analiza problemu decyzyjnego pod tytułem "Zastosowanie preparatu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia add-on) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

- refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)." Kraków (kwiecień 2012).
- [114] Sobolewska A, Szyndler J, Turzyńska D et al.: Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2008; 17 (1): 53-60.
- [115] Błaszczuk B: Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki. *Studia Medyczne* 2008; 11: 43–46.
- [116] Rejdak K: Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6 (3): 131–136.
- [117] Tomik BJ: Trudności diagnostyczne dotyczące chorych na padaczkę — opis przypadku. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 2, 81–84.
- [118] Stuart A, Ord JK: *Kendall's Advanced Theory of Statistics* (6th edition). London: Edward Arnold 1994.
- [119] Craig D, Rice S, Paton F, Fox D, Woolacott N: Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011 <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2478.pdf> (21.01.2012).
- [120] Technology appraisals TA232. Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalization. <http://guidance.nice.org.uk/TA232>
- [121] Beghi E, Atzeni L, Garattini L: Economic analysis of newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2008;22(10):861-75.
- [122] Simoens S: Pharmacoeconomics of anti-epileptic drugs as adjunctive therapy for refractory epilepsy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010 Jun;10(3):309-15.
- [123] Suh GH, Lee SK: Economic Evaluation of Add-on Levetiracetam for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy in Korea. *Psychiatry Investig*. 2009 Sep;6(3):185-93. Epub 2009 Jun 23.
- [124] Golub GH and Van Loan CF: *Matrix computations* (3rd ed.), Section 4.2, Johns Hopkins University Press. ISBN 0-8018-5414-8.
- [125] Ustawa z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy ocenach. *Dziennik Ustaw* nr 118. Poz. 989.
- [126] Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D: Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010 Jan;51(1):7-26. Epub 2009 Sep 10.
- [127] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. www.mz.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 16 kwietnia 2011 roku).
- [128] Baker GA, Nashef L, van Hout BA: Current issues in the management of epilepsy: the impact of frequent seizures on cost of illness, quality of life, and mortality. *Epilepsia*. 1997;38 Suppl 1:S1-S8.
- [129] Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R, Hamer HM: Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(6):463-76.

- [130] Metcalfe A, Jetté N: Medical and employment-related costs of epilepsy in the USA. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010 Dec;10(6):645-7.
- [131] Jennum P, Gyllenberg J, Kjellberg J: The social and economic consequences of epilepsy: a controlled national study. *Epilepsia.* 2011 May;52(5):949-56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02946.x. Epub 2011 Jan 28.
- [132] Ivanova JI, Birnbaum HG, Kidolezi Y, Qiu Y, Mallett D, Caleo S: Direct and indirect costs associated with epileptic partial onset seizures among the privately insured in the United States. *Epilepsia.* 2010 May;51(5):838-44. Epub 2009 Dec 7.
- [133] Przeprowadzona przez ██████████ analiza ekonomiczna pod tytułem "Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich." Kraków (kwiecień 2012).
- [134] Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. www.aotm.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 22.01.2012).
- [135] Faught E, Richman J, Martin R, Funkhouser E, Foushee R, Kratt P, Kim Y, Clements K, Cohen N, Adoboe D, Knowlton R, Pisu M. Incidence and prevalence of epilepsy among older US Medicare beneficiaries. *Neurology.* 2012 Jan 18. [Epub ahead of print]. Abstract only.
- [136] Protokół nr 3/2012 z posiedzenia Rady Konsultacyjnej w dniu 30 stycznia 2012 roku. http://aotm.gov.pl/assets/files/Rada/protokoly/2012_RK/Protokol_RK_3_2012.pdf (ostatnia aktualizacja: 17 kwietnia 2012 r.).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.

11. Spis tabel

Tabela 1. Strategie farmakoterapii w ramach porównywanych scenariuszy wśród pacjentów z padaczką.....	19
Tabela 2. Estymacja wielkości analizowanej populacji na podstawie danych epidemiologicznych.....	22
Tabela 3. Prognoza wielkości analizowanego rynku. Liczba sprzedanych DDD i wielkość populacji pacjentów stosujących leki z grupy Epi-lo w kolejnych latach analizy.....	34
Tabela 4. Zestawienie dynamiki zmiany wykorzystania retygabiny i lewetiracetamu.	37
Tabela 5. Wielkość analizowanej populacji chorych – populacja pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.	39
Tabela 6. Wielkość analizowanej populacji chorych – populacja pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Scenariusz minimalny.....	40
Tabela 7. Wielkość analizowanej populacji chorych – populacja pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Scenariusz maksymalny.	41
Tabela 8. Wielkość analizowanej populacji chorych – populacja pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®.	42
Tabela 9. Zmiana wielkości populacji pacjentów poddawanych leczeniu retygabiną w horyzoncie analizy oraz liczba osobołat obserwacji w ramach porównywanych scenariuszy.....	50
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji. ND – nie dotyczy.	59
Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji. ND – nie dotyczy.	63
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji. ND – nie dotyczy.	67
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®. ND – nie dotyczy.	71
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości. Całkowite nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy pacjenta.	75
Tabela 15. Zużycie zasobów w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – scenariusz najbardziej prawdopodobny wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego i pacjenta.....	81
Tabela 16. Zużycie zasobów w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – scenariusz minimalny wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego i pacjenta.	83
Tabela 17. Zużycie zasobów w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – scenariusz maksymalny wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego i pacjenta.	85
Tabela 18. Zużycie zasobów w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Keppra®.	87
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne – liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY; wartości zaokrąglone).	89

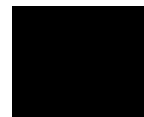


Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na efekty zdrowotne – liczba pacjentów bez napadów padaczkowych (informacje dotyczą pacjentów w ostatnim tygodniu roku).	90
Tabela 21. Wycena uzyskanych efektów zdrowotnych.	92
Tabela 22. Analiza SWOT.	104

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich.



12. Spis rysunków i wykresów

Rysunek 1. Schemat modelu wykorzystanego przy ocenie wielkości analizowanej populacji.	30
Wykres 1. Dynamika wysokości zużycia DDD substancji czynnych stosowanych w padaczce odpornej na leczenie w okresie od stycznia 2007 do października 2011 roku. Na podstawie [104], [105], [106], [107], [108].	23
Wykres 2. Kształt populacji obserwowanej w ramach scenariusza nowego. Wariant 1. kryteriów wykluczenia z obserwacji dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji pacjentów.	47
Wykres 3. Kształt populacji obserwowanej w ramach scenariusza nowego. Wariant 2. kryteriów wykluczenia z obserwacji dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji pacjentów.	47
Wykres 4. Zmiana wielkości populacji pacjentów stosujących retygabinę po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leku z grupy Epi-lo. Przerwanymi liniami zaznaczono skrajne scenariusze wielkości analizowanej populacji (minimalny i maksymalny).....	49
Wykres 5. Udział poszczególnych kategorii kosztów w koszcie inkrementalnym z perspektywy płatnika publicznego.	79
Wykres 6. Udział poszczególnych kategorii kosztów w koszcie inkrementalnym z perspektywy pacjenta.	79

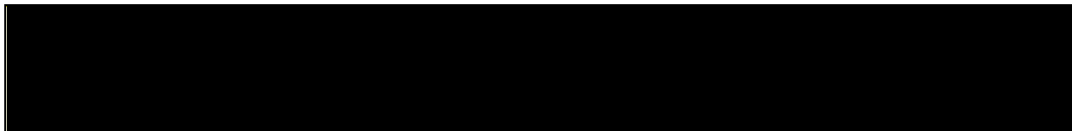
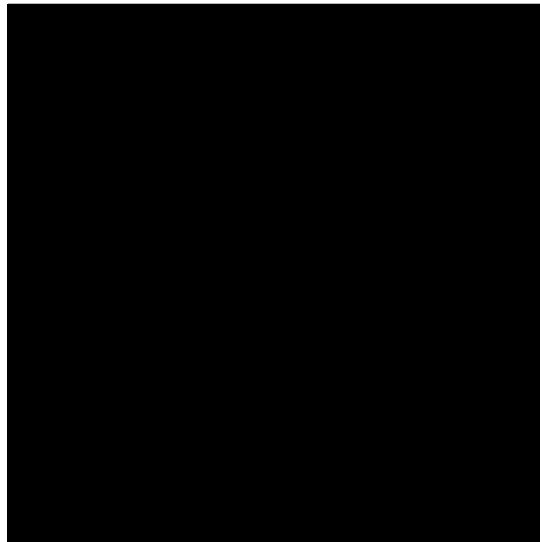
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted] [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted] [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

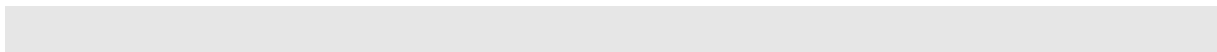
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
[Redacted]
- [Redacted]
[Redacted]
- [Redacted]
[Redacted]
- [Redacted]
[Redacted]

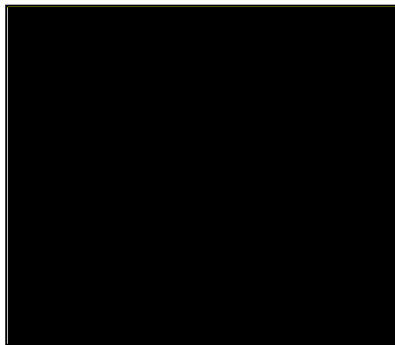


**Analiza racjonalizacyjna dotycząca podjęcia finansowania
ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt®
(retygabina)**



 kwiecień 2012





Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Adres korespondencyjny

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Spis treści

Indeks akronimów wykorzystanych w opracowaniu	4
Streszczenie	5
1. Cel analizy	7
2. Przedstawienie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych	8
3. Metody przeprowadzenia (podstawowe założenia) analizy racjonalizacyjnej	9
4. Szczegółowe założenia rozwiązań analizy racjonalizacyjnej	11
4.1. Połączenie grup limitowych: [REDACTED]	11
4.2. Obniżenie kosztów stosowania produktu leczniczego [REDACTED]	18
4.3. Ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]	19
4.4. Ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]	20
4.5. Obniżenie ceny preparatu [REDACTED]	20
4.6. Zmiana sposobu finansowania świadczeń gwarantowanych z zakresu [REDACTED]	24
5. Wyniki	25
5.1. Wyniki analizy wpływu na budżet [3]	25
5.2. Wyniki analizy racjonalizacyjnej	25
6. Dyskusja	30
7. Wnioski	31
8. Bibliografia	32
Spis tabel	34
Spis rysunków	34

Indeks akronimów wykorzystanych w opracowaniu

Akronim	Pełna nazwa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AR	Analiza racjonalizacyjna
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> ; lata życia skorygowane o jakość

Streszczenie

Cel: Celem analizy jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet [3], zgodnie z wymaganiami Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [8].

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się Podmiotu odpowiedzialnego za produkt leczniczy Trobalt® (retygabina), firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., o refundację wspomnianego produktu leczniczego w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Metody: Analiza została wykonana zgodnie z wymaganiami rozporządzenia Ministra Zdrowia [2].

W analizie racjonalizacyjnej oszacowano wysokość uwolnionych środków finansowych płatnika publicznego (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych) wynikających z wdrożenia proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków.

Uwolnione środki finansowe w ramach analizy racjonalizacyjnej odnoszono do [REDACTED] analizy wpływu na budżet [3].

W ramach analizy racjonalizacyjnej przeprowadzono symulację wysokości nakładów płatnika publicznego w sytuacji wdrożenia proponowanego rozwiązania (scenariusz nowy) oraz w sytuacji braku podjęcia działań racjonalizacyjnych (scenariusz istniejący).

Obliczenia przeprowadzono w horyzoncie 4 lat (począwszy od [REDACTED]; realny horyzont podjęcia finansowania produktu leczniczego Trobalt®) w odniesieniu do porównywanych ze sobą scenariuszy.

W proponowanych rozwiązaniach uwzględniono jedynie koszty farmakoterapii. W obliczeniach uwzględniono zasady finansowania leków ze środków publicznych zgodne z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [8].

Proponowane rozwiązania racjonalizacyjne:

1. połączenie grup limitowych: [REDACTED]
2. obniżenie kosztów stosowania produktu leczniczego [REDACTED]
3. ustalenie jednej wyceny punktowej 1 [REDACTED]
4. ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]
5. obniżenie ceny preparatu [REDACTED]
6. zmiana sposobu finansowania świadczeń gwarantowanych z zakresu [REDACTED]

Wyniki: Analiza wpływu na budżet [3] wykazała [REDACTED] dla płatnika publicznego, związane z podjęciem refundacji produktu leczniczego Trobalt® w ramach Wykazu wynoszące:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Powyższe wyniki dotyczą [REDACTED] analizy wpływu na budżet [3].

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, iż wdrożenie proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków uwolni środki finansowe płatnika publicznego w wysokości:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych są [REDACTED]

[REDACTED] analizy wpływu na budżet [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wnioski: Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że **wdrożenie proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków spowoduje [REDACTED]**

[REDACTED] z analizy wpływu na budżet [3] dla produktu leczniczego Trobalt®.

1. Cel analizy

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Trobalt® [3], zgodnie z wymaganiami Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [8].

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się Podmiotu odpowiedzialnego za produkt leczniczy Trobalt® (retygabina), firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., o refundację wspomnianego produktu leczniczego w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Analiza racjonalizacyjna przedstawia rozwiązania, które pozwolą zrównoważyć koszty refundacji preparatu Trobalt® dla płatnika publicznego [3].

2. Przedstawienie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych

W analizie zaproponowano rozwiązania racjonalizacyjne, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego.

Do proponowanych rozwiązań zaliczono:

1. połączenie grup limitowych: [REDACTED]
[REDACTED]
2. obniżenie kosztów stosowania produktu leczniczego [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
3. ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]
[REDACTED]
4. ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]
[REDACTED]
5. obniżenie ceny preparatu [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
6. zmiana sposobu finansowania świadczeń gwarantowanych z zakresu [REDACTED]

Niniejsza analiza racjonalizacyjna szacuje uwolnione środki finansowe płatnika publicznego wynikające z wdrożenia proponowanych rozwiązań refundacyjnych.

W rozdziale 4. przedstawiono szczegółową charakterystykę proponowanych rozwiązań refundacyjnych.

3. Metody przeprowadzenia (podstawowe założenia) analizy racjonalizacyjnej

Analiza racjonalizacyjna została wykonana zgodnie z wymaganiami rozporządzenia Ministra Zdrowia [2].

Uwolnione środki finansowe skalkulowane w ramach analizy racjonalizacyjnej odnoszono do [REDACTED] wyników analizy wpływu na budżet [REDACTED] [3].

Perspektywa analizy

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [8] perspektywą analizy racjonalizacyjnej jest perspektywa płatnika publicznego (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowy Fundusz Zdrowia).

Horyzont analizy

W ramach analizy racjonalizacyjnej przeprowadzono symulację wysokości uwolnionych środków finansowych dla 4 lat obserwacji. Horyzont analizy racjonalizacyjnej jest zbieżny z horyzontem analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Trobalt® [3].

Obliczenia przeprowadzono począwszy od [REDACTED] roku, ponieważ jest to realny horyzont podjęcia finansowania produktu leczniczego Trobalt® ze środków publicznych; założono, że dodatkowe koszty wykazane w ramach analizy wpływu na budżet będą obserwowane od [REDACTED] roku do końca [REDACTED] roku.

Porównywane scenariusze

W ramach analizy racjonalizacyjnej przeprowadzono symulację wysokości nakładów płatnika publicznego w sytuacji wdrożenia proponowanego rozwiązania (scenariusz nowy) oraz w sytuacji braku podjęcia działań racjonalizacyjnych (scenariusz istniejący).

W ramach analizy przedstawiono całkowite koszty scenariusza istniejącego oraz nowego dla proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych. Uwolnione środki finansowe wykazane w ramach analizy racjonalizacyjnej są różnicą kosztów porównywanych scenariuszy.

Szacowanie kosztów

W analizie kosztów proponowanych rozwiązań uwzględniono jedynie koszty farmakoterapii. Założenie to jest uzasadnione faktem, że proponowane rozwiązania racjonalizacyjne nie będą miały wpływu na koszty inne niż dotyczące farmakoterapii.

3. Metody przeprowadzenia (podstawowe założenia) analizy racjonalizacyjnej

W ramach analizy określono osobno dla scenariusza istniejącego oraz nowego koszty farmakoterapii ponoszone przez płatnika publicznego w ramach analizowanych rozwiązań refundacyjnych.

Koszt substancji czynnych uwzględnionych w proponowanych rozwiązaniach określono na podstawie aktualnego Katalogu [5].

Koszt preparatów współfinansowanych ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych zaczerpnięto z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [14].

W obliczeniach uwzględniono zasady finansowania leków ze środków publicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [8].

4. Szczegółowe założenia rozwiązań analizy racjonalizacyjnej

4.1. Połączenie grup limitowych: [REDACTED]

W chwili obecnej w zakresie leczenia [REDACTED] w tym również [REDACTED]
[REDACTED] refundowane są leki należące do trzech grup limitowych: [REDACTED]

Cena preparatów [REDACTED]

Zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych [REDACTED]

[REDACTED] Nie istnieją doniesienia naukowe świadczące o
wyższej skuteczności klinicznej czy lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego z
grupy [REDACTED] w odniesieniu do stosowania jego składników [REDACTED]

Tym samym niniejsza propozycja uwolnienia środków finansowych dotyczy połączenia grup limitowych
[REDACTED]

Wyniki obliczeń dotyczących kosztu stosowania preparatów z grup: [REDACTED] przedstawiono w
tabelach poniżej.

W obliczeniach wykorzystano zasady obliczeń limitów i cen urzędowych zgodne z Ustawą o refundacji
[8].

4.1. Połączenie grup limitowych: [REDACTED]

Tabela 1. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.1. Połączenie grup limitowych: [REDACTED]

Tabela 2. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 3. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2. Obniżenie kosztów stosowania produktu leczniczego [REDACTED]

Przedstawione informacje kosztowe uwzględniono w obliczeniach kosztów stosowania porównywanych leków na istniejących zasadach ich refundacji oraz po wdrożeniu proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego.

W obliczeniach wielkości analizowanego rynku wykorzystano liczbę sprzedanych opakowań analizowanych leków w okresie 01-12.2011 [18]. Założono stałe w czasie wykorzystanie analizowanych leków w horyzoncie analizy.

4.2. Obniżenie kosztów stosowania produktu leczniczego [REDACTED]

Proponowanym rozwiązaniem, [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Obniżka kosztu stosowania [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt stosowania [REDACTED] ustalono na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 rok [19]. Jest to jedyne źródło informacji o wydatkach [REDACTED]
[REDACTED]

Nakłady na [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Obliczenia dotyczące niniejszego rozwiązania racjonalizacyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Szczegóły obliczeń dotyczących obniżenia kosztów stosowania produktu leczniczego [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* uwzględniono różnicę w wysokości marży hurtowej w horyzoncie analizy [8], przy założeniu stałego zużycia [REDACTED]

4.3. Ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]

Proponowane rozwiązanie refundacyjne zakłada ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg c [REDACTED] finansowanego w ramach [REDACTED]

Obecnie jednostką rozliczeniową [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przeprowadzone w ramach analizy racjonalizacyjnej obliczenia szacują uwolnione środki finansowe płatnika publicznego osiągnąć w wyniku ustalenia jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED] Przyjęto, że wycena punktowa 1 mg [REDACTED] ustalona zostanie na najniższym poziomie tj. będzie równa wycenie punktowej 1 mg [REDACTED]
[REDACTED]

4.5. Obniżenie ceny preparatu [REDACTED]

Roczną wielkość sprzedaży [REDACTED] obliczono wykorzystując dane sprzedażowe [REDACTED]

4.4. Ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]

Proponowane rozwiązanie refundacyjne zakłada ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]

Obecnie jednostką rozliczeniową [REDACTED]

Przeprowadzone w ramach analizy racjonalizacyjnej obliczenia szacują uwolnione środki finansowe płatnika publicznego osiągnęte w wyniku ustalenia jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]

Przyjęto, że wycena punktowa 1 mg [REDACTED]

Roczną wielkość sprzedaży [REDACTED]

4.5. Obniżenie ceny preparatu [REDACTED]

Produkty lecznicze [REDACTED] obecnie współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych w grupie limitowej [REDACTED]

[REDACTED] wydawane pacjentowi za opłatą ryczałtową do wysokości limitu. Odpłatność pacjenta za preparat [REDACTED]

Proponowane rozwiązanie racjonalizacyjne zakłada obniżenie ceny zbytu netto preparatu [REDACTED]

Roczną wielkość sprzedaży preparatów z grupy [REDAKTOWANO] obliczono wykorzystując dane sprzedażowe za okres [REDAKTOWANO]. Przyjęto, że sprzedaż preparatów [REDAKTOWANO]

W obliczeniach uwzględniono zasady finansowania leków ze środków publicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [8].

Wyniki obliczeń dotyczących kosztu stosowania preparatów z grupy [REDAKTOWANO] przedstawiono w tabelach poniżej.

4.5. Obniżenie ceny preparatu [REDACTED]

Tabela 5. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 6. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 7. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.6. Zmiana sposobu finansowania świadczeń gwarantowanych z zakresu [REDACTED]

Wprowadzenie zasad regulowanych Ustawą o refundacji [8] do sposobu finansowania ze środków publicznych świadczeń gwarantowanych z zakresu chemioterapii spowoduje obniżenie wysokości marży hurtowej oraz utworzenie grup limitowych.

Założono, że wielkość zużycia analizowanych substancji czynnych w latach [REDACTED] będzie taka sama jak w 2011 roku [18]. Nie założono obniżek cen w kolejnych latach analizy.

Wysokości marży hurtowej w kolejnych latach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Stawki marży hurtowej w kolejnych latach objętych analizą.

Rodzaj marży	Stawka
Urzędowa marża hurtowa produktów medycznych w 2012 r. [8]	7,0%
Urzędowa marża hurtowa produktów medycznych w 2013 r. [8]	6,0%
Urzędowa marża hurtowa produktów medycznych w 2014 r. i kolejnych [8]	5,0%
Marża hurtowa produktów medycznych liczona od ceny hurtowej brutto; do końca 2011 r. [20]	8,91%

W obliczeniach uwzględniono substancje czynne znajdujące się w [REDACTED]
[REDACTED]

5. Wyniki

5.1. Wyniki analizy wpływu na budżet [3]

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet [3], z perspektywy płatnika publicznego.

Rok	Koszt inkrementalny		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████

* IV kwartał

W analizie racjonalizacyjnej uwzględniono wyniki ██████████ analizy wpływu na budżet.

Analiza wpływu na budżet [3] ██████████ dla płatnika publicznego związane z podjęciem refundacji produktu leczniczego Trobalt® w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wynoszące:

- ██████████
- █ ██████████
- █ ██████████
- █ ██████████

5.2. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

W tabelach poniżej zaprezentowano wyniki analizy racjonalizacyjnej, przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 10. Wyniki analizy racjonalizacyjnej – uwolnione środki publiczne.

Proponowanie rozwiązanie				
Połączenie grup limitowych: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie kosztów stosowania produktu leczniczego [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ustalenie jednej wyceny punktowej 1 mg [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie ceny preparatu [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana sposobu finansowania świadczeń gwarantowanych z zakresu [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 11. Wyniki analizy racjonalizacyjnej w odniesieniu do wyników analizy wpływu na budżet.

Proponowanie rozwiązanie				
Suma uwolnionych środków publicznych w ramach analizy racjonalizacyjnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] wynikający z analizy wpływu na budżet	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny analizy wpływu na budżet i racjonalizacyjnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

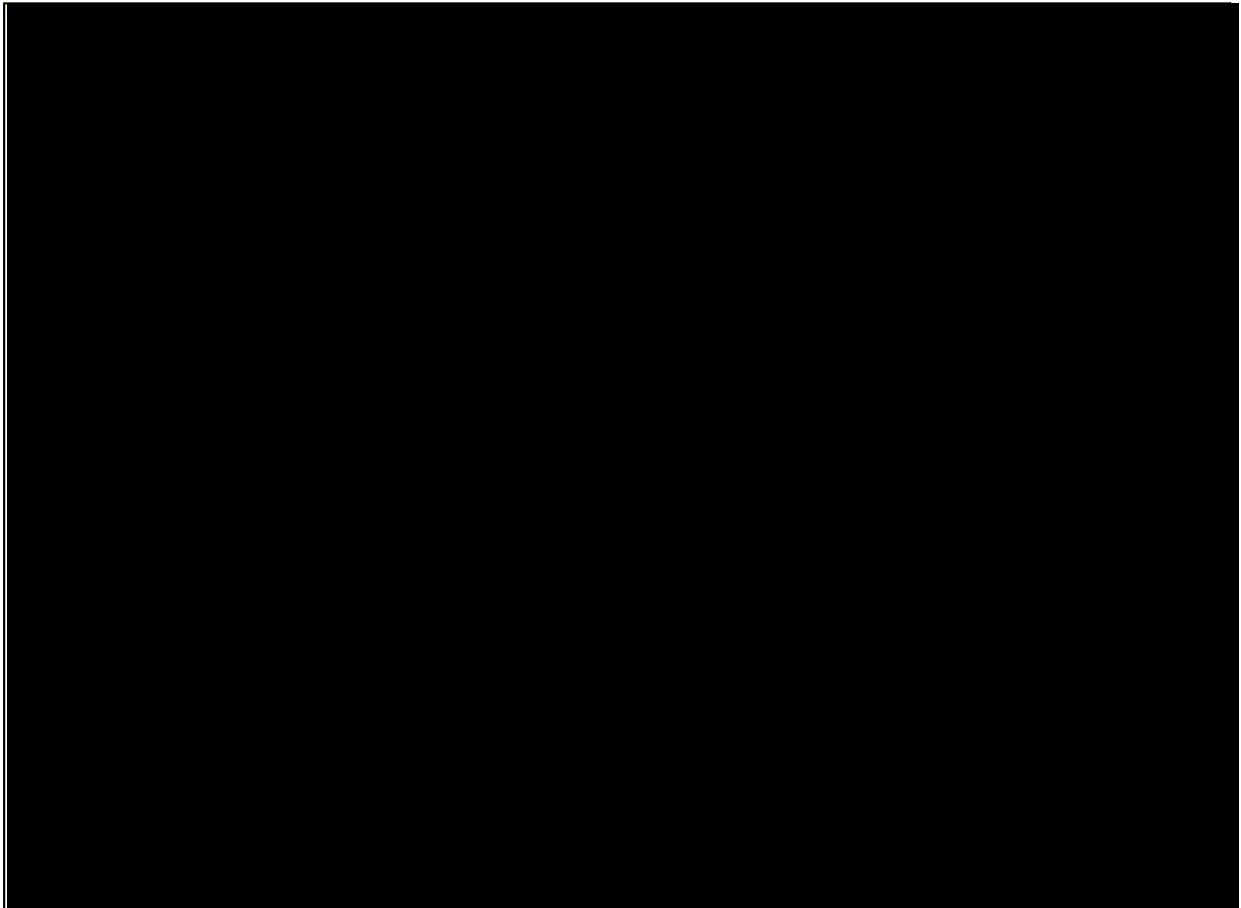
Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, iż wdrożenie proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków uwolni środki finansowe płatnika publicznego w wysokości:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

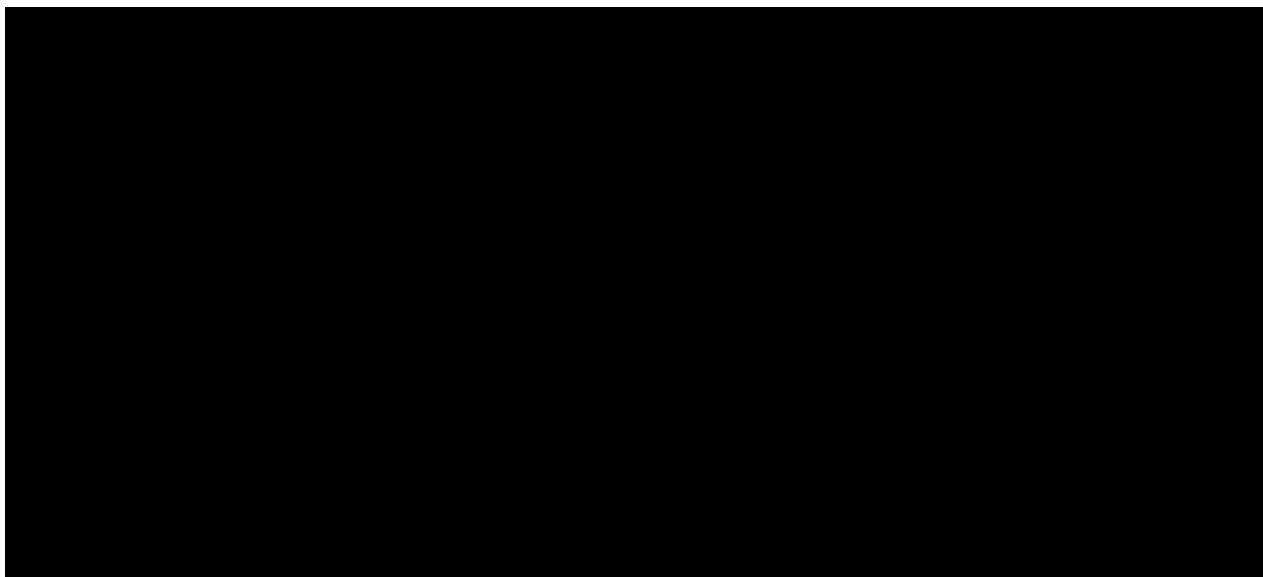
Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych są [REDACTED] analizy wpływu na budżet [REDACTED]



Na poniższych wykresach przedstawiono strukturę uwolnionych środków publicznych generowanych przez proponowane rozwiązania racjonalizacyjne oraz porównanie uwolnionych środków publicznych w ramach analizy racjonalizacyjnej z [REDACTED] z analizy wpływu na budżet [3].



Rysunek 1. Struktura uwolnionych środków publicznych generowanych przez proponowane rozwiązania refundacyjne.



Rysunek 2. Porównanie uwolnionych środków publicznych w ramach analizy racjonalizacyjnej z [redacted] wpływu na budżet.

Szczegółowe wyniki kosztów porównywanych scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego dla każdego proponowanego rozwiązania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyniki analizy porównywanych scenariuszy - całkowite oraz inkrementalne nakłady płatnika publicznego dla proponowanego rozwiązania refundacyjnego.

Proponowanie rozwiązanie	Koszt scenariusza istniejącego [zł]				Koszt scenariusza nowego [zł]				Wydatki inkrementalne [zł]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6. Dyskusja

Celem analizy jest ocena wystarczalności proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych potrzebnych do zniwelowania skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt® (retygabina; Podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.), w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania z zakresu refundacji leków uwolnią środki finansowe płatnika publicznego w wysokości wyższej od kosztów wynikających z analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Trobalt® [3].

Horyzont analizy racjonalizacyjnej rozpoczyna się w [REDACTED] i jest zbieżny z horyzontem analizy wpływu na budżet [3].

Obliczenia związane z proponowanymi rozwiązaniami racjonalizacyjnymi uwzględniają najbardziej aktualne informacje dotyczące zużycia analizowanych leków i ich kosztów dostępne na podstawie różnych publikacji Narodowego Funduszu Zdrowia.

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia

Należy podkreślić, że przyjęcie co najmniej rozwiązania szóstego polegającego na zmianie sposobu finansowania świadczeń gwarantowanych z zakresu [REDACTED] zgodnie z Ustawą [8] zapewni uwolnienie środków finansowych w wysokości [REDACTED]

[REDACTED]

7. Wnioski

Analiza wpływu na budżet [3] [REDACTED] dla płatnika publicznego związane z podjęciem refundacji produktu leczniczego Trobalt® w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wynoszące:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, iż wdrożenie proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków uwolni środki finansowe płatnika publicznego w wysokości:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych są [REDACTED] analizy wpływu na budżet [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

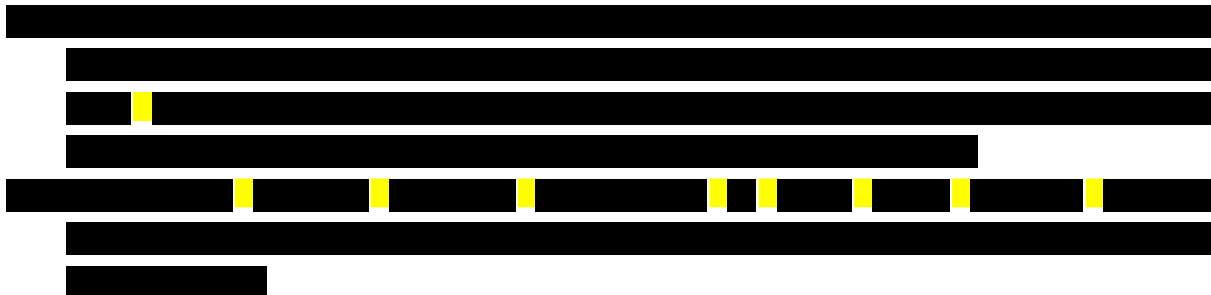
Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, iż wdrożenie proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków spowoduje uwolnienie środków publicznych w

[REDACTED]
[REDACTED]

8. Bibliografia

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (ostatnia aktualizacja: 25 kwietnia 2012 r.).
- [2] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data aktualizacji: 25 kwietnia 2012 r.).
- [] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich. Kraków, kwiecień 2012 r.
- [4] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2012 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=06 (ostatnia aktualizacja: 25 kwietnia 2012 r.).
- [5] []
- [6] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [7] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej (Dz. U. Nr 238, poz. 1578).
- [8] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- [9] Komunikat NFZ DGL z 15 lipca 2011 roku dotyczący wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku do kwietnia 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [10] Komunikat NFZ DGL z 8 sierpnia 2011 roku dotyczący wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku do maja 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [11] Komunikat NFZ DGL z 15 września 2011 roku dotyczący wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku do czerwca 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [12] Komunikat NFZ DGL z 10 października 2011 roku dotyczący wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lipca 2011 r. www.nfz.gov.pl
-

- [13] Komunikat NFZ DGL z 15 listopada 2011 roku dotyczący wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [14] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r.



- [15] Komunikat NFZ DGL z 15 grudnia 2011 roku dotyczący wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do września 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [18] Komunikat NFZ DGL z 15 marca 2012 roku dotyczący wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. www.nfz.gov.pl.
- [19] Sprawozdanie z działalność NFZ za 2010 r. Warszawa, czerwiec 2011.; <http://www.nfz.gov.pl> (ostatnia aktualizacja: 23 kwietnia 2012).
- [20] Obwieszczenie Ministra Zdrowia: "Marża hurtowa i detaliczna przyjęta do ustalania urzędowych cen hurtowych i detalicznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych objętych wykazami, o których mowa w art. 5 ust. 1 ustawy o cenach".

Spis tabel

Tabela 1. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED] ...	12
Tabela 2. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]	14
Tabela 3. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]	16
Tabela 4. Szczegóły obliczeń dotyczących obniżenie kosztów stosowania produktu leczniczego [REDACTED]	19
Tabela 5. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]	22
Tabela 6. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]	22
Tabela 7. Koszt leczenia lekami z grup: [REDACTED]	23
Tabela 8. Stawki marży hurtowej w kolejnych latach objętych analizą.....	24
Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet [3], z perspektywy płatnika publicznego.....	25
Tabela 10. Wyniki analizy racjonalizacyjnej – uwolnione środki publiczne.....	26
Tabela 11. Wyniki analizy racjonalizacyjnej w odniesieniu do wyników analizy wpływu na budżet.....	26
Tabela 12. Wyniki analizy porównywanych scenariuszy - całkowite oraz inkrementalne nakłady płatnika publicznego dla proponowanego rozwiązania refundacyjnego.....	29

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura uwolnionych środków publicznych generowanych przez proponowane rozwiązania refundacyjne.....	27
Rysunek 2. Porównanie uwolnionych środków publicznych w ramach analizy racjonalizacyjnej z dodatkowymi kosztami z analizy wpływu na budżet.....	28

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]