

ANALIZA KLINICZNA

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

Wersja 1.00

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

[REDACTED]

Autorzy analizy ich wkład w opracowanie analizy:

[REDACTED]

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy:

[REDACTED]

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

Spis treści

1.	Wstęp	17
1.1.	Cel analizy.....	17
1.2.	Problem decyzyjny	17
1.2.1.	Populacja.....	17
1.2.2.	Interwencja	18
1.2.3.	Komparatory	18
1.2.4.	Punkty końcowe.....	20
2.	Problem zdrowotny	22
2.1.	Definicja.....	22
2.2.	Epidemiologia.....	22
2.3.	Etiologia.....	23
2.4.	Historia naturalna choroby i rokowanie.....	24
2.5.	Rozpoznanie	24
2.6.	Stosowane obecnie metody leczenia.....	26
3.	Oceniana interwencja i komparatory	28
3.1.	Lamotrygina.....	28
3.2.	Karbamazepina.....	30
3.3.	Walproinian	32
4.	Metodyka analizy klinicznej.....	35
4.1.	Etapy analizy klinicznej.....	35
4.2.	Kryteria włączania i wykluczania doniesień naukowych	35
4.3.	Źródła danych.....	38
4.4.	Strategia wyszukiwania	39
4.5.	Selekcja informacji	40
4.6.	Ocena jakości informacji	40
4.7.	Ekstrakcja danych.....	41

4.8.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych	41
4.9.	Analiza statystyczna	42
5.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	44
6.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	46
6.1.	Charakterystyka badań RCT porównujących lamotryginę z karbamazepiną	46
6.2.	Charakterystyka badań RCT porównujących lamotryginę z walproinianem.....	48
7.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania lamotryginy z karbamazepiną	51
7.1.	Brak napadów padaczkowych	51
7.2.	Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	54
7.3.	Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych.....	55
7.4.	Utrata z powodu braku skuteczności	56
7.5.	Niepowodzenie leczenia	58
7.6.	Ukończenie badania	61
7.7.	Czas do niepowodzenia leczenia	63
7.8.	Czas do remisji napadów padaczkowych	64
7.9.	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	65
7.10.	Jakość życia związana ze zdrowiem	66
7.10.1.	Opis zastosowanych w badaniach narzędzi oceny jakości życia	66
7.10.2.	Wyniki dotyczące oceny jakości życia	68
7.11.	Zgony	69
7.12.	Działania niepożądane	70
7.13.	Ciężkie działania niepożądane.....	72
7.14.	Zmęczenie	73
7.15.	Ból głowy	74
7.16.	Wysypka skórna	76
7.17.	Senność	77
7.18.	Zawroty głowy	78
7.19.	Nudności i/lub wymioty	80

7.20. Podwójne widzenie	81
7.21. Infekcja	82
7.22. Pozostałe działania niepożądane	83
8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania lamotryginy z walproinianem	84
8.1. Brak napadów padaczkowych	84
8.2. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	87
8.3. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych	88
8.4. Utrata z powodu braku skuteczności	91
8.5. Niepowodzenie leczenia	93
8.6. Ukończenie badania	95
8.7. Czas do niepowodzenia leczenia	97
8.8. Czas do remisji napadów padaczkowych	98
8.9. Czas do pierwszego napadu padaczkowego	99
8.10. Jakość życia związana ze zdrowiem	100
8.10.1. Opis zastosowanych w badaniach narzędzi oceny jakości życia	101
8.10.2. Wyniki dotyczące oceny jakości życia	102
8.11. Zgony	105
8.12. Działania niepożądane	106
8.13. Ciężkie działania niepożądane	108
8.14. Zmęczenie	109
8.15. Ból głowy	110
8.16. Wysypka skórna	112
8.17. Senność	113
8.18. Zawroty głowy	114
8.19. Nudności i/lub wymioty	115
8.20. Podwójne widzenie	117
8.21. Drżenie	118
8.22. Wzrost masy ciała	119

8.23. Zranienie wypadkowe	120
8.24. Problemy z pamięcią	121
8.25. Zwiększone łaknienie	122
8.26. Łysienie.....	123
8.27. Pozostałe działania niepożądane	125
9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	126
9.1. Ocena bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych ogółem	127
9.1.1. Myśli i zachowania samobójcze	127
9.1.2. Ciężkie skórne działania niepożądane	129
9.1.3. Behawioralne/poznawcze działania niepożądane	130
9.1.4. Zaburzenia kostne	131
9.1.5. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w ciąży.....	132
9.2. Lamotrygina.....	136
9.3. Karbamazepina.....	144
9.4. Walproinian.....	151
10. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	159
10.1. Porównanie lamotryginy z karbamazepiną na podstawie wyników RCT.....	159
10.2. Porównanie lamotryginy z walproinianem na podstawie wyników RCT	160
10.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	161
10.4. Wnioski końcowe	162
11. Ograniczenia	164
12. Dyskusja.....	166
13. Bibliografia.....	173
14. Spis tabel	182
15. Spis rysunków	188
16. Aneks	190
16.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy	190

16.2. Szczegółowe wyniki badań klinicznych dla porównania lamotryginy z karbamazepiną	230
16.3. Szczegółowe wyniki badań klinicznych dla porównania lamotryginy z walproinianem	253
16.4. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji.....	271
16.5. Zestawienie i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	274
16.6. Wytyczne postępowania i rekomendacje w ocenianym wskazaniu	286
16.7. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia.....	286
16.8. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych.....	301
16.9. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	302
16.10. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych.....	303

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Działanie/działania niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AEP	<i>Adverse Events Profile</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (<i>Decision Problem Analysis</i>)
b.d.	Brak danych
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CBZ	Karbamazepina (<i>Carbamazepine</i>)
CDRS:SR	<i>Cornell Dysthymia Rating Scale: Self-Report</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDD	Dobowa dawka leku (<i>Defined Daily Dose</i>)
EEG	Elektroencefalografia (<i>Electroencephalography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5D</i>
ETO	Etosuksymid (<i>Ethosuximide</i>)
FBM	Felbamat (<i>Felbamate</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GBP	Gabapentyna (<i>Gabapentin</i>)
GQOL	<i>Global Quality of Life</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
IGE	Idiopatyczna padaczka uogólniona (<i>Idiopathic Generalised Epilepsy</i>)
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (<i>International League Against Epilepsy</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ISC	Nieodpowiednia kontrola napadów/brak skuteczności (<i>Inadequate Seizure Control</i>)
ISRCTN Register	<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat analysis</i>)

LEV	Lewetyracetam (<i>Levetiracetam</i>)
LPP	Leki przeciwpadaczkowe (<i>Antiepileptic drugs</i>)
LTG	Lamotrygina (<i>Lamotrigine</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza ITT (<i>Modified ITT</i>)
N	Liczba pacjentów ogółem
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
NETSCC, HTA	<i>NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre, HTA</i>
NEWQOL	<i>Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NS	Nieistotny Statystycznie (<i>Not Statistically Significant</i>)
OD	Podawanie leku raz dziennie (<i>Once Daily</i>)
OR	Iloraz szans(<i>Odds Ratio</i>)
OXC	Okskarbazepina(<i>Oxcarbazepine</i>)
p	Wartość p(<i>p-value</i>)
PGB	Pregabalina(<i>Pregabalin</i>)
PHB	Fenobarbital (<i>Phenobarbital</i>)
PHT	Fenytoina(<i>Phenytoin</i>)
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne(<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo (<i>Placebo</i>)
POMS	<i>Profile of Mood States</i>
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol Analysis</i>)
QALY	Liczba lat życia skorygowana jego jakością (<i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QOLIE-31/ QOLIE-89	<i>Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31/89</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RK AOTM	Rada Konsultacyjna AOTM
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)

SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SCL-90	<i>Symptom Checklist-90</i>
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SEALS	<i>Side Effect And Life Satisfaction Inventory</i>
SR	Lek o powolnym uwalnianiu (<i>Slow Release medication</i>)
SUDEP	Niespodziewane nagłe zgony w przebiegu padaczki(<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>)
TD	Podawanie leku dwa razy dziennie (<i>Twice Daily</i>)
TGB	Tiagabina (<i>Tiagabine</i>)
TPM	Topiramate(<i>Topiramate</i>)
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGB	Wigabatryna (<i>Vigabatrin</i>)
VPA	Walproinian(<i>Valproate</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)
ZNS	Zonisamid (<i>Zonisamide</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) lamotryginy (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zarówno u dorosłych, jak również dzieci zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lamitrin®, a także porównanie efektywności klinicznej lamotryginy z innymi, dostępnymi w Polsce, lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w ocenianym wskazaniu – karbamazepiną oraz walproinianem.

Metodyka analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji terapeutycznych zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. Ocenę skuteczności oparto na wynikach badań RCT bezpośrednio porównujących lamotryginę z wybranymi do analizy komparatorami – karbamazepiną oraz walproinianem. Analiza profilu bezpieczeństwa leków została rozszerzona o prace inne niż randomizowane badania kliniczne, ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone a priori kryteria włączenia. Selekcja badań dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie. W badaniach uczestniczyli pacjenci z różnymi typami napadów padaczkowych oraz w różnym wieku i o różnym statusie terapeutycznym (leczeni bądź nieleczeni wcześniej lekami przeciwpadaczkowymi). Tam gdzie było to możliwe, przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na te czynniki. Przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości z wyłączeniem z kumulacji ilościowej wyników badania SANAD (największa liczebnie próba kliniczna, o najdłuższym okresie obserwacji, w której oceniano efektywność praktyczną leków). Przeszukanie najważniejszych źródeł informacji medycznej przeprowadzono 28 maja 2012 r., następnie wyszukiwanie powtórzono 14 września 2012 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania dla badań klinicznych uwzględnionych w analizie skuteczności (badania RCT).

Charakterystyka włączonych doniesień naukowych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 11 734 doniesienia naukowe (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, kwalifikując do dalszej analizy 405 doniesień naukowych, z których 19 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 36 publikacjach, 21 przeglądów systematycznych/raportów HTA opisanych w 26 publikacjach oraz 75 doniesień naukowych ukierunkowanych na ocenę profilu bezpieczeństwa spełniało kryteria włączenia do analizy.

W 13 badaniach z randomizacją oceniano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii lamotryginą względem karbamazepiny u pacjentów z padaczką (2 001 chorych leczonych lamotryginą

i 1 506 leczonych karbamazepiną), natomiast w 9 randomizowanych badaniach klinicznych porównywano efektywność monoterapii lamotryginy oraz walproinianu (837 chorych leczonych lamotryginą i 790 leczonych walproinianem) (w 3 RCT oceniano lamotryginę zarówno względem karbamazepiny, jak również walproinianu). Okres interwencji w uwzględnionych w analizie randomizowanych badaniach klinicznych wynosił od 20 do 52 tygodni (z wyj. pracy SANAD – 6,6 lat i Stephen 2007- 104 tygodnie). Wszystkie badania włączone do analizy skuteczności to, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Jakość metodyczna większości prac została oceniona na niską do umiarkowanej (1-3 punktów w skali Jadad; większość prac to otwarte próby kliniczne, w których często nie opisano zastosowanej metody randomizacji), jednak wśród 19 uwzględnionych badań dla 7 z nich wiarygodność metodyczna została oceniona jako wysoka (4 lub 5 punktów skali Jadad).

Wyniki badań RCT dla porównania lamotryginy z karbamazepiną

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do braku napadów padaczkowych (RB=0,99 [0,87; 1,12]), ani co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych (RB=0,93 [0,70; 1,33]).

W grupie lamotryginy wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności (RR=1,33 [1,03; 1,72]; NNH=45,87 [24,18; 446,83]). W żadnej z analizowanych podgrup dla tego punktu końcowego nie wskazano istotnych statystycznie różnic. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego w pragmatycznym badaniu SANADa ani w kumulacji wyników badań oceniających efektywność eksperymentalną.

W grupie lamotryginy stwierdzono natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR=0,51 [0,44; 0,60]; NNT=8,58 [7,03; 11,01]) oraz istotnie statystycznie niższe ryzyko niepowodzenia leczenia (utrata z badania z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych) (RR=0,58 [0,47; 0,72]; NNT=9,86 [7,18; 15,71]). Odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia był istotnie statystycznie niższy w grupie lamotryginy zarówno w badaniach oceniających efektywność eksperymentalną leków, jak również efektywność praktyczną (stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tych punktów końcowych jest wysoki z tendencją do wyższej efektywności eksperymentalnej), a także w każdej z analizowanych podgrup pacjentów z wyjątkiem chorych wcześniej leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, co może wynikać z niskiej liczebności próby w tej podgrupie.

Istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny uzyskano również w odniesieniu do ukończenia badania ogółem (wskaźnik retencji) (RB=1,12 [1,03; 1,22]; NNT=12,88 [7,94; 33,98]). Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest również wysoki jednak z tendencją do wyższej efektywności praktycznej.

W 3 pracach wykazano, że lamotrygina w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie wydłuża czas do niepowodzenia leczenia, natomiast w trzech innych badaniach różnice pomiędzy lekami nie były istotne statystycznie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną dla czasu do remisji napadów padaczkowych (SANADa), natomiast czas do pierwszego napadu padaczkowego w 2 z 6 prac był istotnie statystycznie dłuższy w grupie karbamazepiny względem lamotryginy, a w pozostałych 4 badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego.

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano tylko w 4 spośród 13 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną. W pracach zastosowano różne skale oceny jakości życia, w tym m.in. NEWQOL, GQOL, SEALS i AEP. Ocenia się, iż lamotrygina i karbamazepina nie różnią się istotnie w odniesieniu do wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w częstości zgonów (w badaniach raportowano najczęściej pojedyncze zgony i oceniono je jako niezwiązane z leczeniem). Wykazano natomiast, że w grupie leczonej lamotryginą ryzyko działań niepożądanych ogółem jest niższe w porównaniu do grupy karbamazepiny (RR=0,92 [0,85; 0,99]); NNT=15,22 [9,10; 46,49]). Lamotrygina zmniejsza istotnie statystycznie również ryzyko działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki leku oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem. Dla ciężkich działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR=1,02 [0,75; 1,38]). W odniesieniu do częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia, wysypki skórnej i senności (działania niepożądane raportowane w co najmniej kilku badaniach) oraz zaburzeń menstruacyjnych, nieostrego widzenia, duszności i zaburzeń układu immunologicznego (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach), natomiast istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bezsenności, spadku masy ciała oraz niestrawności (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach). Dla pozostałych działań niepożądanych raportowanych w badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wyniki badań RCT dla porównania lamotryginy z walproinianem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do braku napadów padaczkowych (RB=1,01 [0,76; 1,34]), ani co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych (RB=1,11 [0,83; 1,48]).

Ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności jest również porównywalne pomiędzy grupami (RR=1,71 [0,95; 3,10]). Analiza w podgrupach wykazała w grupie pacjentów z napadami uogólnionymi oraz napadami nieświadomości istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności w grupie walproinianu w porównaniu z lamotryginą. Istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu stwierdzono również w podgrupie dzieci (do analizy zostały włączone te same badania kliniczne, które uwzględnione były w podgrupie pacjentów z napadami nieświadomości). W podgrupie pacjentów z napadami częściowymi, pacjentów wcześniej leczonych albo chorych nowo zdiagnozowanych lub nieleczonych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego w kumulacji wyników badań oceniających efektywność eksperymentalną, natomiast w pragmatycznym badaniu SANADa różnice były istotne statystycznie na korzyść walproinianu, niemniej stopień zgodności wyników w tych podgrupach jest stosunkowo wysoki.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia (RR=1,15 [0,80; 1,64]) oraz prawdopodobieństwa ukończenia badania (RB=1,04 [0,86; 1,26]). W grupie lamotryginy stwierdzono natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych niż w grupie walproinianu (RR=0,77 [0,61; 0,96]; NNT=23,70 [12,75; 168,15]).

W jednej pracy (Gilliam 1998) stwierdzono, że lamotrygina w porównaniu do walproinianu istotnie statystycznie wydłuża czas do niepowodzenia leczenia, w innym badaniu (SANADb) różnice pomiędzy grupami w podgrupie pacjentów z uogólnionymi napadami padaczkowymi były istotne statystycznie na korzyść walproinianu, natomiast w pozostałych pracach i podgrupach badania SANADb różnice pomiędzy lekami nie były istotne statystycznie. W badaniu SANADb stwierdzono dodatkowo, że walproinian w porównaniu z lamotryginą istotnie statystycznie wydłuża czas do niepowodzenia leczenia z powodu braku skuteczności leczenia (HR=1,95 [1,28; 2,98]) oraz czas do osiągnięcia remisji napadów padaczkowych i czas do pierwszego napadu padaczkowego (w analizie w podgrupach ze względu na typ napadów padaczkowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku podgrupy pacjentów z napadami częściowymi i napadami niesklasyfikowanymi, natomiast w podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu w porównaniu z lamotryginą).

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano tylko w 2 spośród 9 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem. W pracach zastosowano różne skale oceny jakości życia, w tym m.in. NEWQOL, GQOL, QOLIE-89 i AEP. Zaobserwowano, iż lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie poprawia niektóre obszary wpływające na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w częstości zgonów (w badaniach raportowano pojedyncze zgony; odnotowano jeden przypadek SUDEP w grupie walproinianu). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem (RR=0,97 [0,88; 1,06]). Wykazano natomiast, że w grupie leczonej lamotryginą ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem jest istotnie statystycznie niższe w porównaniu do grupy walproinianu (RR=0,82 [0,69; 0,97]); NNT=8,36 [4,50; 57,79]). Dla ciężkich działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR=1,43 [0,70; 2,96]). W odniesieniu do częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia senności, drżenia, wzrostu masy ciała, zwiększonego łaknienia i łysienia (działania niepożądane raportowane w co najmniej kilku badaniach) oraz niestrawności i zaburzeń snu (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach), natomiast istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść walproinianu wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki skórnej (działanie niepożądane raportowane w kilku badaniach) oraz zapalenia zatok, oczopląsu, zaburzeń koordynacji i nerwowości (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach). Dla pozostałych działań niepożądanych raportowanych w badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

Najnowsze doniesienia (w tym raport EMA z 2012 roku) wskazują na brak dowodów potwierdzających wzrost ryzyka SUDEP u pacjentów stosujących lamotryginę. Odnaleziono prace, w których wykazano, iż niektóre leki przeciwpadaczkowe (w tym oceniane w niniejszej analizie lamotrygina, karbamazepina i walproinian) zwiększają ryzyko samobójstwa i zachowań związanych z samobójstwem, jednak w pracach tych często nie uwzględniano wpływu czynników zakłócających takich jak występowanie zaburzeń psychicznych. W badaniach populacyjnych, po uwzględnieniu w

analizie takich czynników ryzyka jak depresja, nie wykazano, by leki przeciwpadaczkowe istotnie statystycznie zwiększały ryzyko zachowań związanych z samobójstwem.

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

Wyniki odnalezionych rejestrów oraz innych badań klinicznych i opracowań wtórnych oceniających wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na przebieg ciąży, powikłania okołoporodowe oraz wady wrodzone i rozwój dzieci kobiet stosujących w ciąży leki przeciwpadaczkowe są spójne. W wielu z nich wskazuje się, że walproinian w monoterapii zwiększa ryzyko poważnych wad wrodzonych oraz opóźnień w rozwoju neurologicznym dzieci, natomiast w grupie karbamazepiny i lamotryginy podawanych w monoterapii ryzyko tych zdarzeń jest mniejsze. Ocenia się, iż u kobiet, które mogą zajść w ciążę i u których walproinian nie stanowi leczenia z wyboru, należy stosować inny lek przeciwpadaczkowy.

Wnioski

Lamotrygina w monoterapii jest lekiem skutecznym i charakteryzuje się stosunkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu padaczki, zarówno u osób dorosłych, jak również u dzieci i młodzieży. W porównaniu z karbamazepiną lamotrygina cechuje się porównywalną skutecznością oraz wpływem na jakość życia związaną ze zdrowiem. Karbamazepina istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności, jednak dla niepowodzenia leczenia (utrata z badania z powodu braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy. Lamotrygina w porównaniu do karbamazepiny zmniejsza ryzyko działań niepożądanych, działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem, a także utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Lamotrygina w porównaniu z karbamazepiną zwiększa również prawdopodobieństwo ukończenia badania. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej jest wysoki. Siła ocenianej interwencji w porównaniu do monoterapii karbamazepiną jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT (*Number Needed to Treat*), zarówno w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jak również zwiększenia prawdopodobieństwa ukończenia badania. Uzyskane wyniki należy uznać za istotne klinicznie.

Wydaje się, że lamotrygina i walproinian w monoterapii pacjentów z padaczką charakteryzują się zbliżoną skutecznością. W populacji ogólnej (bez względu na typ napadów padaczkowych) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do niepowodzenia leczenia i braku napadów padaczkowych, ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności oraz prawdopodobieństwa ukończenia badania. W podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi, wydaje się, że walproinian cechuje się wyższą skutecznością niż lamotrygina. Wyniki te jednak opierają się na stosunkowo niskiej liczbie próbie, dlatego należy do nich podchodzić z ostrożnością.

Wydaje się, że lamotrygina charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż walproinian. Lamotrygina w porównaniu do walproinianu zmniejsza ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie poprawia również niektóre obszary wpływające na jakość życia związaną ze zdrowiem.

W odniesieniu do jednego z najczęściej występujących działań niepożądanych, wysypki skórnej, wykazano, iż karbamazepina względem lamotryginy istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia tego zdarzenia, natomiast dla porównania lamotryginy z walproinianem wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykazano, iż walproinian jest lekiem, który istotnie statystycznie zwiększa ryzyko poważnych wad wrodzonych oraz opóźnień w rozwoju u dzieci kobiet stosujących ten lek cięży , natomiast ryzyko tych zdarzeń w grupie lamotryginy i karbamazepiny jest mniejsze.

Wnioski niniejszej analizy opierają się na dużo większej liczbie randomizowanych badań klinicznych, niż to miało miejsce w przypadku dotychczas przeprowadzonych systematycznych opracowań wtórnych, zarówno dla porównania lamotryginy z karbamazepiną, jak również lamotryginy z walproinianem.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) lamotryginy (Lamitrin®) w monoterapii padaczki, zarówno u dorosłych, jak również dzieci zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lamitrin®, a także porównanie efektywności klinicznej lamotryginy z innymi, dostępnymi w Polsce, lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w ocenianym wskazaniu – karbamazepiną oraz walproinianem.

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

1.2. Problem decyzyjny

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

1.2.1. Populacja

Populację docelową stanowią zarówno dorośli, jak również dzieci i młodzież niezależnie od etiologii napadów padaczkowych.

W odniesieniu do typu napadów padaczkowych populacja docelowa uwzględniona w analizie klinicznej jest zgodna z populacją pacjentów, u których można stosować lamotryginę w monoterapii zgodnie ze wskazaniami do stosowania wyszczególnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lamitrin®:

- dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej – napady częściowe i uogólnione,
- dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat – typowe napady nieświadomości [10].

W ramach analizy klinicznej dotyczącej oceny skuteczności lamotryginy, tam gdzie było to możliwe, przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na:

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

1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją w analizie klinicznej jest lamotrygina stosowana w monoterapii.

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

1.2.3. Komparatory

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [4] zdecydowano, że w ramach przeglądu systematycznego lamotrygina zostanie porównana względem następujących interwencji:

- karbamazepina,
- walproinian.

Uzasadnienie wyboru komparatorów

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

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

do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [3].

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

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

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

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

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

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

W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się dwa leki - karbamazepinę oraz walproinian. Zgodnie z ChPL produktów leczniczych obydwa leki są wskazane do stosowania zarówno w leczeniu napadów częściowych, jak również napadów uogólnionych, jednak w praktyce klinicznej, co potwierdzają wyniki badania SANAD, w którym oceniano przeciwpadaczkowe leki nowszej generacji względem leków przeciwpadaczkowych starszej generacji, karbamazepinę stosuje się częściej w leczeniu napadów częściowych, natomiast walproinian w leczeniu napadów uogólnionych (tzw. istniejące

praktyki). Zgodnie z ogólną charakterystyką leków przeciwpadaczkowych przedstawioną w podręczniku A. Szczeklika karbamazepina ma zastosowanie w leczeniu napadów częściowych prostych, złożonych i wtórnie uogólnionych, w leczeniu padaczki objawowej z napadami częściowymi u kobiet planujących ciążę, w ciąży i karmiących, u chorych w wieku podeszłym o stabilnym stanie zdrowia oraz u chorych ze współistniejącą depresją, natomiast kwas walproinowy w leczeniu uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, nieświadomości i mioklonicznych oraz wtórnie uogólnionych, w leczeniu padaczki idiopatycznej uogólnionej i objawowej uogólnionej u chorych w wieku podeszłym o stabilnym stanie zdrowia i u chorych ze współistniejącą depresją [5]. Lamotrygina także wskazana jest do stosowania zarówno w leczeniu napadów częściowych, jak również uogólnionych, dlatego prawdopodobnie zastąpiłyby na rynku oba leki.

W analizie klinicznej została przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa lamotryginy względem karbamazepiny i walproinianu, jako obecnie stosowanej i najczęstszej praktyki w leczeniu napadów częściowych i uogólnionych, odpowiednio. W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne porównujące lamotryginę zarówno z karbamazepiną, jak również z walproinianem, dlatego analiza kliniczna została oparta na badaniach bezpośrednio porównujących leki.

1.2.4. Punkty końcowe

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

- brak napadów padaczkowych,
- co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych,
- ukończenie badania (wskaźnik retencji),
- niepowodzenie leczenia (utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych i braku skuteczności łącznie),
- utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- utrata z badania z powodu braku skuteczności,
- czas do pierwszego napadu padaczkowego,
- czas do utraty z badania (niepowodzenia w leczeniu),
- czas do utraty z badania z powodu AE,
- czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności,
- czas do remisji napadów padaczkowych,

- zgony, w tym niespodziewane nagłe zgony w przebiegu padaczki- SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*),
- jakość życia związana ze zdrowiem,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane związane z leczeniem,
- poszczególne działania niepożądane.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Padaczka jest przewlekłą chorobą cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego i jego otoczenie. [5]

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

2.2. Epidemiologia

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

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

Więcej niż 60% przypadków stanowi padaczka objawiająca się napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, zwłaszcza u pacjentów, u których choroba rozpoczęła się w późniejszym wieku. W przypadku 50% pacjentów z padaczką udaje się ustalić etiologię napadów. Postać lekooporna rozwija się u 30% chorych z padaczką. [9]

Tabela 1. Szacowana populacja docelowa

Autor	Liczba pacjentów z padaczką ogółem (Polska)	Liczba pacjentów z padaczkąlekooporną (Polska)
Rejdak 2010 [7]	300-400 tys. (ok. 1% populacji)	120 tys.
Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii [9]	ok. 400 tys. (roczny współczynnik zachorowań 40-70/ 100 tys.)	30%
Jędrzejczak 2006 [6]	ok. 400 tys.	
Rekomendacja RK AOTM dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej z 2007 roku	x	30-50% Szacowana wielkość populacji pacjentów cierpiących na padaczkę lekooporną i stosujących leczenie lekami refundowanymi w tym rozpoznaniu to ok. 57 tys. osób.
Stanowisko RK AOTM nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej	260-300 tys.	Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których ok. 30%, czyli ogółem u 55-60 tys. osób, w tym u ok. 30-40 tys. osób powyżej 16 r.ż. choroba jest oporna na leczenie

2.3. Etiologia

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

Najczęstsze przyczyny padaczki to:

- padaczki idiopatyczne,
- choroby naczyniowe mózgu (ok. 50% przypadków padaczki powyżej 65 r.ż.),
- zaburzenia rozwojowe mózgu,
- uraz głowy,
- guz mózgu,
- zakażenia ośrodkowego układu nerwowego,
- choroby zwyrodnieniowe mózgu,
- inne czynniki, w tym zaburzenia metaboliczne, szczególnie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, hipoglikemia i hiperglikemia, niewydolność nerek lub wątroby, nadużywanie lub odstawienie substancji uzależniających lub alkoholu i inne [5].

2.4. Historia naturalna choroby i rokowanie

Rokowanie w odniesieniu do opanowania napadów jest na ogół dobre. Całkowitą kontrolę napadów padaczkowych udaje się uzyskać u 70-80% chorych, w zależności od rodzaju padaczki i zastosowanego leczenia. [7] Pozostali chorzy cierpią na przewlekłą aktywną padaczkę, mogącą przejść w padaczkę lekooporną, cechującą się nie tylko występowaniem napadów, ale także rozwojem ubytków neurologicznych i poznawczych. Częstość występowania depresji w padaczce z nieopanowanymi napadami wynosi 60%. Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej, największa w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania. Zgon może być związany bezpośrednio z napadami lub stanem padaczkowym (10%), wypadkami w czasie napadu (5%) lub samobójstwami (7-22%); w ponad 10% przypadków zgon występuje nagle, jest niespodziewany i pozostaje niewyjaśniony. Rokowanie w stanie padaczkowym zależy przede wszystkim od jego etiologii. [5]

2.5. Rozpoznanie

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

Rozpoznanie obejmuje:

- różnicowanie ze stanami przypominającymi napady padaczkowe,
- określenie typu napadów padaczkowych,
- określenie zespołu padaczkowego. [5]

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

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

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

Tabela 2. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE [5]

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

Tabela 3. Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE [8]

Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE
I. Napady częściowe (ogniskowe)
II. Napady uogólnione
II. A. Napady nieświadomości
1. typowe
2. atypowe
3. nieświadomości ze specjalnymi cechami
mioklonie powiek
nieświadomości z miokloniami
II. B. Napady miokloniczne
1. miokloniczne
2. miokloniczne atoniczne
3. miokloniczne toniczne
II. C. Napady toniczno-kloniczne (w każdej kombinacji)
II. D. Napady toniczne
II. E. Napady atoniczne
II.F. Napady kloniczne
III. Napady niesklasyfikowane

2.6. Stosowane obecnie metody leczenia

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

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

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

- był poprzedzony występującymi wcześniej napadami mioklonicznymi bądź częściowymi lub napadami typu *absence*,
- zapis EEG wykazuje zmiany w postaci wyładowań napadowych,
- u pacjenta stwierdza się objawy deficytu neurologicznego lub zmiany strukturalne w badaniach obrazowych,
- pacjent nie akceptuje ryzyka powtórnego napadu. [7]

Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki rozpoczyna się od podania jednego leku (monoterapia) we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej, w okresie kilku dni lub tygodni, zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego leku [9].

Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. Brak skuteczności monoterapii prowadzonej dwoma kolejnymi, podstawowymi lekami uzasadnia wprowadzenie politerapii, czyli równoczesnego podawania więcej niż jednego leku, najlepiej dwóch, rzadko trzech. Wiąże się to zazwyczaj ze zwiększonym ryzykiem interakcji i działań niepożądanych. [7]

Jeżeli padaczka jest oporna na leczenie farmakologiczne, należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub stymulację nerwu błędnego. [9] Leczenie chirurgiczne polega najczęściej na wycięciu fragmentu kory mózgowej obejmującej ognisko padaczkowe. Wykonuje się również zabiegi, takie jak przecięcie ciała modzelowatego, których celem jest ograniczenie szerzenia się wyładowań napadowych w mózgu. Warunkiem wykonania zabiegu neurochirurgicznego jest dokładne umiejscowienie ogniska padaczkowego za pomocą badań neuroobrazowych. [5]

3. Oceniana interwencja i komparatory

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

3.1. Lamotrygina

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lamitrin® (tabletki, 50 mg) [10].

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

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

Wskazania do stosowania:

Padaczka:

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej:

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

Dzieci i młodzież w wieku 2 do 12 lat:

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

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe:

Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:

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

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

Dawkowanie w leczeniu padaczki:

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

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

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

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

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

Działania niepożądane:

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Lamitrin® (tabletki, 50 mg) wydano w dniu 6 lutego 1995 roku. FDA zaaprobowało lamotryginę (preparat Lamictal®, tabletki) w dniu 27 grudnia 1994 r. [11]

Sposób i poziom finansowania w Polsce

Lamotrygina we wskazaniu padaczka obecnie nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce [4].

3.2. Karbamazepina

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Amizepin® (200 mg, tabletki) [12].

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

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

Wskazania do stosowania:

Padaczka:

Produkt wskazany jest w następujących rodzajach napadów drgawkowych:

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

Neuralgia nerwu trójdzielnego:

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

Produktu nie należy stosować do zwalczania innych rodzajów bólu.

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

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

Dawkowanie w leczeniu padaczki:

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:

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

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

Dawkę dobową należy przyjmować w 3-4 dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku 6-12 lat:

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

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

Dawkę dobową należy przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat:

Początkowo od 10 do 20 mg/kg mc na dobę w 2 do 3 dawkach podzielonych. Dawkę zwiększać co tydzień, w 3 do 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania zadowalającego działania leczniczego. Dawka dobową nie powinna być większa niż 35 mg/kg mc.

Dawkę dobową należy przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Działania niepożądane:

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Karbamazepina jest obecna na rynku od bardzo wielu lat. Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Amizepin® (tabletki, 200 mg) wydano w dniu 8 grudnia 1967 roku. FDA zaaprobowало karbamazepinę (preparat Tegretol®, tabletki) w dniu 11 marca 1968 r. [13]

Sposób i poziom finansowania w Polsce

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

3.3. Walproinian

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

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Convulex® (kaps. miękkie) [14].

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

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

Wskazania do stosowania:

W leczeniu:

- napadów uogólnionych w postaci:

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

- napadów ogniskowych:

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

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

(wskazania do stosowania zgodnie z ChPL dla pozostałych preparatów zawierających kwas walproinowy i/lub jego sole opisano w Analizie Problemu Decyzyjnego [4]).

Dawkowanie w leczeniu padaczki:

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

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

Monoterapia:

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

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

Działania niepożądane:

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

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

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

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

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Walproinian jest obecny na rynku od bardzo wielu lat. Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Convulex® (kapsułki, 500 mg) wydano w dniu 8 marca 1999 roku. FDA zaaprobowало kwas walproinowy (preparat Depakene®, kapsułki 250 mg) w dniu 28 lutego 1978 r. [16]

Sposób i poziom finansowania w Polsce

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

4. Metodyka analizy klinicznej

4.1. Etapy analizy klinicznej

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

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

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

4.2. Kryteria włączania i wykluczania doniesień naukowych

Kryteria włączenia:

Populacja:

Dorośli oraz dzieci i młodzież, niezależnie od etiologii napadów padaczkowych.

W odniesieniu do typu napadów padaczkowych:

- dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej – napady częściowe i uogólnione,

- dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat – typowe napady nieświadomości.

Subpopulacje:

W ramach analizy klinicznej w ocenie skuteczności badanej interwencji wyodrębnione zostały podgrupy pacjentów ze względu na:

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

Interwencja:

- lamotrygina

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

Komparatory:

- karbamazepina,
- walproinian.

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

Metodyka badań klinicznych:

Ocena skuteczności:

- randomizowane badania kliniczne

Ocena profilu bezpieczeństwa:

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono badania kliniczne włączone do oceny skuteczności, a także inne badania z grupą kontrolną i prace bez grupy kontrolnej (w tym rejestry) oraz opracowania wtórne ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa badanych leków (z wyjątkiem opisów i serii

przypadków). Ocenę profilu bezpieczeństwa rozszerzono również zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ z 2 kwietnia 2012 r. [3]

Do analizy włączano również:

- raporty HTA,
- przeglądy systematyczne (przeglądy spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997 [17]).

W analizie zostały uwzględnione wyłącznie prace opublikowane w postaci pełnego tekstu i badania odnalezione w rejestrach badań klinicznych (wykluczano badania kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego, ponieważ na podstawie wstępnej analizy klinicznej ustalono, iż dostępnych jest co najmniej kilkanaście badań klinicznych dla lamotryginy w ocenianym wskazaniu, które zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu).

Punkty końcowe:

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

- działania niepożądane związane z leczeniem,
- poszczególne działania niepożądane.

Kryteria wykluczenia:

Z analizy wykluczone zostały badania, w których oceniano efektywność lamotryginy podawanej w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oraz prace dotyczące leczenia padaczki lekoopornej. Wykluczono również opisy przypadków i serie przypadków, badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach, a także prace oceniające wpływ leków na surogaty. Spośród doniesień wtórnych, do analizy włączano wyłącznie raporty HTA oraz przeglądy systematyczne, natomiast przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe dotyczące ocenianej interwencji zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (weryfikacja wraz z oceną systematyczności prac), chyba, że ukierunkowane były na ocenę bezpieczeństwa, wtedy uwzględniono je w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

4.3. Źródła danych

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- baza MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- baza EMBASE,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) oraz wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA:
 - *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
 - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH),
 - NETSCC, HTA - *NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment* (NETSCC, HTA),
- rejestr badań klinicznych - *ClinicalTrials.gov*,

- rejestr badań RCT - *ISRCTN Register (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register)*,
- rejestr badań klinicznych w toku oraz badań klinicznych zakończonych prowadzony przez firmę GSK (*GlaxoSmithKline*) (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>),
- *Epileptologia - International Journal for Clinical and Experimental Research* wydawana przez Fundację Epileptologii Profesora Jerzego Majkowskiego.

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

W analizie klinicznej uwzględniono zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane, jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory (badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań – rozdział 16.8), dzięki temu zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

4.4. Strategia wyszukiwania

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

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

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

Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole'a, słowa kluczowe i deskryptory oraz dzień, w którym przeprowadzono wyszukiwanie, przedstawiono w aneksie (rozdział 16.4).

Tabela 4. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe i deskrytory
Populacja	<i>epilepsy, epilepsies, epilep*, seizure, seizures, seizure*, convulsion, convulsions, convulsion*, aura, auras</i>
Interwencja	<i>lamotrigine, lamictal, lamiktal</i>

4.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych po względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo. Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja badań dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączania i wyłączenia (rozdział 4.2).

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

4.6. Ocena jakości informacji

Ze względu na istnienie randomizowanych badań klinicznych na dużej populacji (m.in. badanie SANAD), stosunkowo dużą liczebność próby w randomizowanych badaniach klinicznych (w badaniach tych uczestniczyło łącznie ponad 5 000 pacjentów, z tego blisko 3 000 w grupie leczonej lamotryginą), których wyniki nie były ograniczone do wąsko zdefiniowanej populacji ani krótkiego horyzontu czasowego, a także ze względu na ocenę wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych w tych pracach, zdecydowano, iż w analizie skuteczności zostaną uwzględnione tylko badania randomizowane. Do analizy włączane były wszystkie badania RCT bez względu na wynik uzyskany w opisanej poniżej skali Jadad.

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

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?

- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty pacjentów z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt. [18]

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

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

Formularz oceny badań klinicznych, w którym wykorzystano opisane powyżej narzędzie oceny badań klinicznych, a także ocenę wiarygodności poszczególnych doniesień naukowych zamieszczono w aneksie (rozdział 16.1, rozdział 16.10). Każda praca została oceniona niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną [REDACTED] a w przypadku rozbieżności, ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu. Poprawność oceny badań klinicznych została oceniona dodatkowo przez innego analityka [REDACTED].

4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez trzech analityków [REDACTED] przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z badań klinicznych przedstawiono w rozdziale 16.10), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona przez innego analityka [REDACTED]).

4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

W ramach analizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań głównie w odniesieniu do okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach pacjentów (w szczególności dotyczących rodzaju napadów padaczkowych, wcześniej stosowanych terapii, wieku pacjentów itp.). Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej. W razie stwierdzenia heterogeniczności, starano się określić jej źródło. Wykonywano następnie analizę wrażliwości (polegającą na wykluczeniu badań będących źródłem niejednorodności).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono oddzielnie dla randomizowanych badań klinicznych (podtyp IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii) oraz osobno dla pozostałych prac.

Dla randomizowanych badań klinicznych w ocenie skuteczności przeprowadzono analizę wyników w podgrupach ze względu na:

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

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, wykluczając z kumulacji ilościowej wyniki pracy SANAD. Badanie to jest pragmatyczną próbą kliniczną, której celem była ocena efektywności praktycznej ocenianych leków, natomiast pozostałe badania uwzględnione w analizie skuteczności to randomizowane badania kliniczne oceniające efektywność eksperymentalną ocenianych leków (w wielu z nich naśladowano również praktykę kliniczną dostosowywania dawkowania).

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

4.9. Analiza statystyczna

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych dla parametrów dwychotomicznych. Wyników dla parametrów ciągłych nie można było skumulować ze względu na różny sposób ich prezentacji (np. średnia / mediana) albo pomiar (liczba dni / miesiący), a także ze względu na odmienne definiowanie punktu końcowego w poszczególnych pracach (z wyjątkiem wyników dotyczących jakości życia ocenianych za pomocą skali SEALS).

Dla punktów końcowych dwychotomicznych obliczono parametry względne (RR – ryzyko względne; RB – korzyść względna) i parametry bezwzględne (RD – bezwzględna różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; NNH – *Number Needed to Harm*) wraz z 95% przedziałami ufności (95%

CI).Szczegółowe wyniki poszczególnych badań wraz z wartością p dla różnicy pomiędzy grupami oraz obliczonymi parametrami względnymi i bezwzględnymi zestawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego w formie tabelarycznej.

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

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

5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej takich jak Medline, Embase i The Cochrane Library, jak również czasopisma zajmującego się problematyką leczenia padaczki (Epileptologia) oraz rejestrów badań klinicznych i stron wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA odnaleziono łącznie 11 734 doniesienia naukowe (w tym powtarzające się tytuły). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy 403 doniesienia naukowe. Publikacje te, a także dodatkowe 2 prace uzyskane z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach (łącznie 405 doniesień naukowych), zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów.

Spośród 405 prac, 137 doniesień naukowych włączono do analizy:

- 19 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 36 doniesieniach naukowych,
- 21 przeglądów systematycznych i/lub raportów HTA dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa lamotryginy w leczeniu padaczki (opisanych w 26 doniesieniach naukowych),
- 75 doniesień naukowych włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa,

natomiast 268 doniesień naukowych wykluczono z analizy.

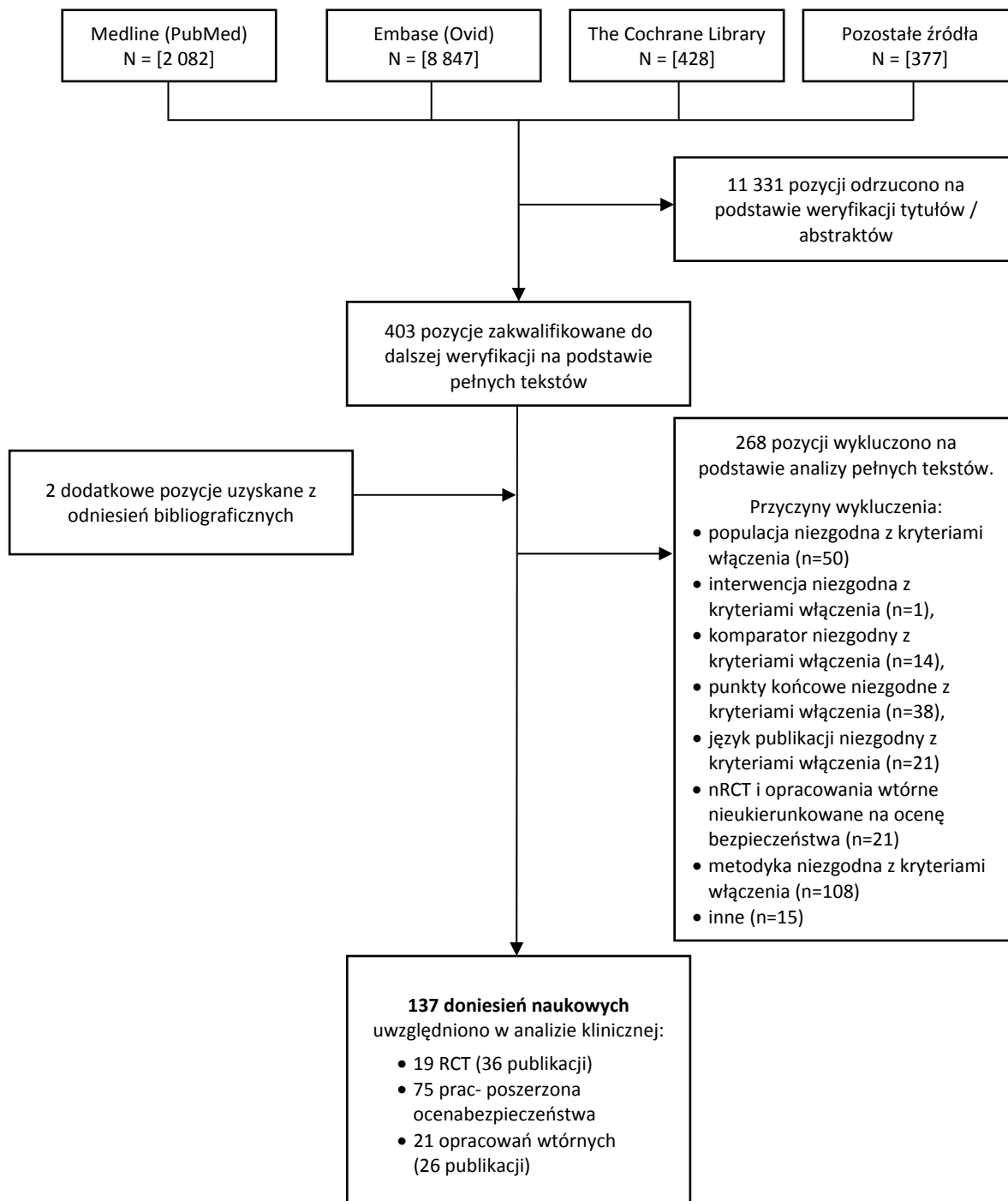
Wśród 19 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy znajdują się:

- 13 prac porównujących lamotryginę z karbamazepiną,
- 9 prac porównujących lamotryginę z walproinianem (w 3 pracach lamotryginę porównywano zarówno względem karbamazepiny, jak również walproinianu).

Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 16.7 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich 268 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty (w przypadku wielu prac występowało kilka przyczyn wykluczenia; badania nierandomizowane wykluczone zostały najczęściej dlatego, iż nie były ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa albo przedstawiono w nich łącznie wyniki zarówno dla leków stosowanych w monoterapii, jak również terapii skojarzonej/wspomagającej; do analizy pełnych tekstów włączono również dużą liczbę doniesień takich jak abstrakty konferencyjne, listy do redakcji i komentarze).

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami ██████████ dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji do głównej analizy efektywności (badania randomizowane). Wynika to po części z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano żadnych zawężeń w stosunku do populacji (np. włączano wszystkie badania, w których uczestniczyli pacjenci z padaczką niezależnie od etiologii napadów padaczkowych), z wyjątkiem tych określonych w ChPLocenianej interwencji.

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



6. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

6.1. Charakterystyka badań RCT porównujących lamotryginę z karbamazepiną

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 13 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo lamotryginy względem karbamazepiny u pacjentów z padaczką.

Łącznie w 13 badaniach wzięło udział 3 507 pacjentów (2 001 chorych leczonych lamotryginą i 1 506 leczonych karbamazepiną). W 8 badaniach klinicznych uczestniczyli pacjenci z różnymi typami napadów padaczkowych (napady częściowe, uogólnione lub niesklasyfikowane), natomiast w 5 pracach tylko lub w zdecydowanej większości pacjenci z napadami częściowymi (Fakhoury 2004, Gilad 2007, Lee 2011, Nieto-Barrera 2001 i Steinhoff 2005) (dodatkowo w badaniu SANADa 90% pacjentów miało napady częściowe). W żadnej z prac nie oceniano lamotryginy wyłącznie w grupie chorych z napadami uogólnionymi, jednak w badaniu Brodie 1995 i LAM40119 dla jednego punktu końcowego (brak napadów padaczkowych) przedstawiono wyniki zarówno w grupie pacjentów z napadami częściowymi, jak również napadami uogólnionymi oraz ogółem.

W większości prac kryterium włączenia była nowozdiagnozowana lub nieleczona przed udziałem w badaniu padaczka. Tylko w badaniu Fakhoury 2004 uczestniczyli wyłącznie chorzy, którzy wcześniej byli leczeni inną monoterapią (lek ten był stopniowo wycofywany w trakcie pierwszych tygodni badania), a w pracach Reunanen 1996, Rowan 2005 i SANADa uczestniczyli zarówno nowozdiagnozowani albo nieleczeni pacjenci, jak również chorzy wcześniej leczeni i/lub z nawrotem objawów choroby.

We wszystkich badaniach, w których podano informację o wieku pacjentów, brała udział młodzież w wieku od 12 lat/lub osoby dorosłe, z wyjątkiem pracy Nieto-Barrera 2001, w której uczestniczyła zarówno młodzież i dorośli, jak również dzieci powyżej 2 roku życia oraz pracy SANADa, w której uczestniczyli chorzy w wieku od 5 lat. W badaniu Nieto-Barrera 2001 wyniki przedstawiono w podziale ze względu na wiek pacjentów, dlatego w niniejszej analizie uwzględniono tylko te dla osób powyżej 12 roku życia (w pracy Nieto-Barrera 2001 oceniano efektywność leków w leczeniu napadów częściowych, a lamotrygina w monoterapii nie jest wskazana w leczeniu napadów częściowych u dzieci poniżej 13 lat). W pracy SANADa również oceniano efektywność leków w grupie chorych z napadami częściowymi. W badaniu tym nie podano wyników w podziale ze względu na wiek, jednak odsetek małych pacjentów był bardzo niski, dlatego zdecydowano, iż praca ta

zostanie uwzględniona w niniejszej analizie. W jednym badaniu (LAM40119) nie podano informacji dotyczącej wieku pacjentów biorących w nim udział. W 3 spośród wszystkich włączonych do analizy badań brali udział pacjenci w wieku powyżej 60 lat (Brodie 1999, Rowan 2005 i Saetre 2007).

Okres interwencji we włączonych do analizy pracach wynosił od 24 tygodni (Brodie 1999, Nieto-Barrera 2001 i Steinhoff 2005) do 6,6 lat (SANADa). W badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie lamotrygina i karbamazepina były stosowane w schemacie i dawkach zgodnych z tymi określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w schemacie i dawkach zbliżonych do nich. Szczegółowe informacje dotyczące schematu i dawkowania leków w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie (rozdział 16.1).

Jakość badań randomizowanych oceniono na stosunkowo niską, chociaż wśród uwzględnionych badań, są również prace, których wiarygodność jest wysoka i w ocenie uzyskały 4 lub 5 punktów skali Jadad (Brodie 1995, Brodie 1999, Rowan 2005 i Saetre 2007). Wszystkie badania, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Opisano je jako randomizowane badania kliniczne, jednak tylko w 4 z nich podano opis metody randomizacji (Brodie 1999, Lee 2011, Rowan 2005, SANADa). Większość uwzględnionych badań to próby otwarte, z wyjątkiem prac Brodie 1995, Brodie 1999, Rowan 2005 i Saetre 2007, które są badaniami podwójnie zaślepionymi i opisano w nich zastosowaną metodę zaślepienia próby. We wszystkich badaniach (oprócz badania Gilad 2007, Nieto-Barrera 2001 i SCAB4007) podano informację o liczbie pacjentów utraconych z obserwacji wraz z przyczynami tej utraty (w podanym w tabelach z charakterystyką poszczególnych badań klinicznych (rozdział 16.1) odsetku pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, uwzględniano utratę z badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny). Wszystkie prace, z wyjątkiem Gilad 2007, to badania wieloośrodkowe.

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania lamotryginy z karbamazepiną przedstawiono poniżej (Tabela 5), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac podano w aneksie (rozdział 16.1).

Tabela 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania LTG vs CBZ

Badanie	Populacja	Wiek (lata)	Typ napadów	Okres interwencji	Liczba pacjentów		Podtyp badania*	Ocena wiarygodności #
					LTG	CBZ		
Brodie 1995 [123, 124, 125]	ND	13-81 (średnio 27-28)	mieszane	48 tyg.	131	129	IIA	4/5
Brodie 1999 [126, 127]	ND	65-94 (średnio 76-77)	mieszane	24 tyg.	102	48	IIA	5/5
Fakhoury 2004 [129, 130]	PT	≥16 (średnio 40-41)	częściowe	28 tyg.	98	46	IIA	2/5
Gilad 2007 [131]	ND	38-90 (średnio 67-68)	częściowe	52 tyg.	32	32	IIA	1/5
LAM40119 [138]	NT	średnia (SD): 34 (16) vs 38 (16)	mieszane	32 tyg.	264	129	IIA	2/5
Lee 2011 [139]	ND, NT	16-60 (średnio 35-37)	częściowe	48 tyg.	57	53	IIA	3/5
Nieto-Barrera 2001 [140, 141]	ND, NT	>2 (>12) (średnio 19-20)	częściowe	24 tyg.	417 (259)	201 (126)	IIA	1/5
Reunanen 1996 [142]	ND, NT, R	12-72 (średnio 30-33)	mieszane	30 tyg.	226	117	IIA	2/5
Rowan 2005 [143]	ND, NT, PT	≥60 (średnio 72)	mieszane	52 tyg.	200	198	IIA	5/5
Saetre 2007 [144, 145, 146]	ND	65-91 (średnio 73-74)	mieszane	40 tyg.	93	92	IIA	4/5
SANADa [147, 148]	ND, NT, PT, R	≥5 (średnio 37-39)	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	378	378	IIA	3/5
SCAB4007 [150]	ND	16-64 (brak dokładniejszych danych)	mieszane	52 tyg.	73	70	IIA	1/5
Steinhoff 2005 [151, 152]	ND	≥12 (średnio 43-47)	częściowe	24 tyg.	88	88	IIA	2/5

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przedstawioną w wytycznych AOTM; # - ocena w skali Jadad; ND – nowo zdiagnozowani (*Newly Diagnosed*); NT – nieleczeni (*Non-Treated*); PT – wcześniej leczeni (*Previous Treated*); R – nawrót napadów po remisji (*Remission*).

6.2. Charakterystyka badań RCT porównujących lamotryginę z walproinianem

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 9 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo lamotryginy względem walproinianu u pacjentów z padaczką.

łącznie w 9 badaniach wzięło udział 1 627 pacjentów (837 chorych leczonych lamotryginą i 790 leczonych walproinianem). W 4 badaniach klinicznych uczestniczyli pacjenci z różnymi typami napadów padaczkowych (napady częściowe, uogólnione lub niesklasyfikowane) (w badaniu SANADb 63% pacjentów miało napady uogólnione), natomiast w 3 pracach tylko pacjenci z napadami uogólnionymi (Steinhoff 2005 – pacjenci w wieku od 12 lat, Glauser 2010 i Coppola 2004 – dzieci z napadami nieświadomości w wieku do 13 lat), a w dwóch pozostałych badaniach chorzy z napadami częściowymi (Fakhoury 2004, Gilliam 1998).

Do 4 spośród 9 prac włączono wyłącznie pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką (Coppola 2004, Glauser 2010, Steinhoff 2005 i Stephen 2007), a do dwóch innych (Fakhoury 2004, Gilliam 1998) tylko chorych wcześniej leczonych. W pozostałych 3 badaniach uczestniczyli pacjenci nowo zdiagnozowani, nieleczeni lub wcześniej leczeni terapią przeciwpadaczkową albo ci chorzy, u których wystąpił nawrót objawów choroby (Biton 2001, Kwan 2009, SANADb).

We wszystkich badaniach podano informację o wieku pacjentów. W większości z nich brała udział młodzież od 12 roku życia i osoby dorosłe, z wyjątkiem pracy Coppola 2004 i Glauser 2010, w których uczestniczyły wyłącznie dzieci do 13 roku życia oraz pracy SANADb, w której uczestniczyli chorzy w wieku od 5 lat. W żadnej z prac nie brali udziału wyłącznie starsi pacjenci (w wieku powyżej 60 lat), ani w żadnej z nich nie wyodrębniono wyników dla tej grupy wiekowej.

Okres interwencji we włączonych do analizy pracach wynosił od 20 tygodni (Gilliam 1998, Glauser 2010) do 6,6 lat (SANADb). W badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie lamotrygina i walproinian były stosowane w schemacie i dawkach zgodnych z tymi określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w schemacie i dawkach zbliżonych do nich. Szczegółowe informacje dotyczące schematu i dawkowania leków w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie (rozdział 16.1).

Jakość badań randomizowanych oceniono na umiarkowaną, chociaż wśród uwzględnionych badań, są również prace, których wiarygodność jest wysoka i w ocenie uzyskały 4 lub 5 punktów skali Jadad (Biton 2001, Gilliam 1998, Glauser 2010). Wszystkie badania to, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Opisano je jako randomizowane badania kliniczne, jednak tylko w 3 z nich podano opis metody randomizacji (Biton 2001, Glauser 2010, SANADb). Większość uwzględnionych badań to próby otwarte, z wyjątkiem prac Biton 2001, Gilliam 1998 i Glauser 2010, które są badaniami podwójnie zaślepiionymi i opisano w nich zastosowaną metodę zaślepienia próby. We wszystkich badaniach podano informację o liczbie pacjentów utraconych z obserwacji wraz z przyczynami tej utraty (w podanym w tabelach z charakterystyką poszczególnych badań klinicznych (rozdział 16.1) odsetku pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,

uwzględniano utratę z badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny). Wszystkie prace, z wyjątkiem Coppola 2004 i Stephen 2007, to badania wieloośrodkowe.

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania lamotryginy z walproinianem przedstawiono poniżej (Tabela 6), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac podano w aneksie (rozdział 16.1).

Tabela 6. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania LTG vs VPA

Badanie	Populacja	Wiek (lata)	Typ napadów	Okres interwencji	Liczba pacjentów		Podtyp badania*	Ocena wiarygodności #
					LTG	VPA		
Biton 2001 [118, 119, 120, 121, 122]	ND, PT	≥12 (średnio 30-35)	mieszane	32 tyg.	65	68	IIA	5/5
Coppola 2004 [128]	ND	3-13 (brak dokładniejszych danych)	nieświadomości	52 tyg.	19	19	IIA	2/5
Fakhoury 2004 [129, 130]	PT	≥16 (średnio 38-39)	częściowe	28 tyg.	105	53	IIA	2/5
Gilliam 1998 [132, 133]	PT	≥13 (średnio 36-37)	częściowe	20 tyg.	76	80	IIA	4/5
Glauser 2010 [134, 135, 136]	ND	2,5-13 (mediana 7)	nieświadomości	do 20 tyg.	149	147	IIA	5/5
Kwan 2009 [137]	ND, NT, R	16-56 (średnio ok.31-37)	mieszane	52 tyg.	37	44	IIA	2/5
SANADb [148, 149]	ND, NT, PT, R	≥5 (średnio 23)	mieszane	do 6,6 lat	239	238	IIA	3/5
Steinhoff 2005 [151, 152]	ND	≥12 (średnio 23-23)	uogólnione	24 tyg.	33	30	IIA	2/5
Stephen 2007 [153]	ND	≥13 (średnio 32-34)	mieszane	104 tyg.	114	111	IIA	2/5

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przedstawioną w wytycznych AOTM; # - ocena w skali Jadad; ND – nowo zdiagnozowani (*Newly Diagnosed*); NT – nieleczeni (*Non-Treated*); PT – wcześniej leczeni (*Previous Treated*); R – nawrót napadów po remisji (*Remission*).

7. Wyniki analizy klinicznej dla porównania lamotryginy z karbamazepiną

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa dla porównania lamotryginy z karbamazepiną wraz z wynikami metaanaliz badań klinicznych dla poszczególnych punktów końcowych oraz wynikami analizy w podgrupach. Szczegółowe wyniki badań klinicznych włączonych do analizy zestawiono w formie tabelarycznej w aneksie (rozdział 16.2).

W ramach analizy w podgrupach przeprowadzonej w ocenie skuteczności leków możliwe było wyodrębnienie wyników w grupie starszych pacjentów (≥ 60 lat) (lamotrygina w monoterapii nie jest wskazana do stosowania u dzieci w leczeniu napadów częściowych, dlatego brak badań w tej podgrupie wśród prac uwzględnionych w analizie, natomiast w podgrupie młodzieży i dorosłych w wieku >12 lat uwzględnione zostałyby wszystkie badania, dlatego nie wyodrębniano tej podgrupy) oraz chorych nowo zdiagnozowanych lub nieleczonych i pacjentów, którzy wcześniej stosowali leki przeciwpadaczkowe. Wyodrębniono również wyniki w grupie pacjentów z napadami częściowymi, a także u osób z napadami uogólnionymi. Do analizy w podgrupach włączono wyniki badań klinicznych, które spełniały kryteria włączenia do podstawowej kumulacji ilościowej. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z wyłączeniem wyników największego liczebnie i o najdłuższym okresie obserwacji badania SANADa - pragmatycznej próby klinicznej oceniającej efektywność praktyczną leków (w badaniu tym uczestniczyli chorzy w wieku od 5 lat).

7.1. Brak napadów padaczkowych

Wyniki dotyczące liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przedstawiono we wszystkich włączonych do analizy badaniach klinicznych z wyjątkiem badania SANADa. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił od 24 do 52 tygodni. W większości prac wyniki dotyczące występowania napadów padaczkowych przedstawiono dla okresu, w którym pacjenci otrzymywali leki w dawce podtrzymującej (dawka ustalona lub możliwość jej dostosowywania w zależności od poziomu kontroli objawów lub występowania AE). Okres ten w zależności od badania rozpoczynał się po 4-8 tygodniach fazy zwiększania dawki leku. W 2 badaniach podano również wyniki dla całego okresu badania (Rowan 2005 i Saetre 2007), a w jednym (Gilad 2007) wyłącznie dla całego okresu badania. W większości prac analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), w 3 pracach (Fakhoury 2004, Lee 2011, SCAB4007) przeprowadzono wyłącznie analizę zgodnie z protokołem (PP), zaś w badaniu Rowan 2005, Saetre 2007 i Nieto-Barrera 2001 przeprowadzono zarówno analizę ITT, jak również PP. W niektórych badaniach oceniano wyłącznie lub dodatkowo występowanie napadów

padaczkowych w grupie pacjentów, którzy spełniali dodatkowy warunek tj. ukończenie badania (Brodie 1999, Lee 2011, Nieto-Barrera 2001, Rowan 2005, Saetre 2007, SCAB4007). Z uwagi na znaczną heterogeniczność w obrębie prezentacji wyników dla analizowanego punktu końcowego, zdecydowano się, że główna kumulacja ilościowa zostanie przeprowadzona dla liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie podtrzymania terapii zgodnie z analizą ITT (w tym również wyniki w grupie pacjentów, którzy musieli spełniać dodatkowy warunek tj. ukończenie badania).

Dodatkowo przeanalizowanodostępne w badaniach klinicznych wyniki odnośnie do:

- liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów padaczkowych w fazie podtrzymania dawki (analiza ITT),
- liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w całym okresie badania (analiza ITT),
- liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w całym okresie badania (analiza PP),
- liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie podtrzymania terapii (analiza PP).

Z badania Fakhoury 2004, w którym pacjenci wcześniej byli nieskutecznie leczeni innymi lekami przeciwpadaczkowymi, uwzględniono wyniki jedynie z 8-tygodniowej fazy, w której lamotrygina i karbamazepina były stosowane w monoterapii.

Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w grupie lamotryginy w porównaniu z karbamazepiną wykazano w badaniu Brodie 1999, Gilad 2007 oraz Rowan 2005 (dla analizy ITT po 3 i 6 miesiącach z wyłączeniem wyników dla fazy zwiększania dawki oraz po 3 miesiącach dla wyników włącznie z fazą zwiększania dawki), natomiast w pracy Saetre 2007 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść karbamazepiny względem lamotryginy (dla analizy PP włącznie i bez wyników uzyskanych w fazie zwiększania i dostosowywania dawki oraz dla analizy ITT w okresie leczenia od 21 do 40 tygodnia). W pozostałych badaniach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Kumulacja wyników 8 badań (Rysunek 2), w których dane analizowano zgodnie z intencją leczenia w okresie leczenia podtrzymującego (bez wyników z fazy zwiększania dawki), nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (RB=0,99 [0,87; 1,12]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której przyczyn należy upatrywać najprawdopodobniej w różnicach pomiędzy badaniami odnośnie do typów napadów padaczkowych, które były analizowane w poszczególnych pracach. Wyniki analizy w podgrupach dla napadów częściowych oraz uogólnionych nie noszą znamion heterogeniczności (Tabela 8).

Niezależnie od przyjętej definicji czy metody analizy danych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych z wyjątkiem analizy PP dla wyników uzyskanych w całym okresie badania, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść karbamazepiny (Tabela 7). Dodatkowo w żadnej z analizowanych podgrup nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy lekami (Tabela 8).

Rysunek 2. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ - wynik meataanalizy

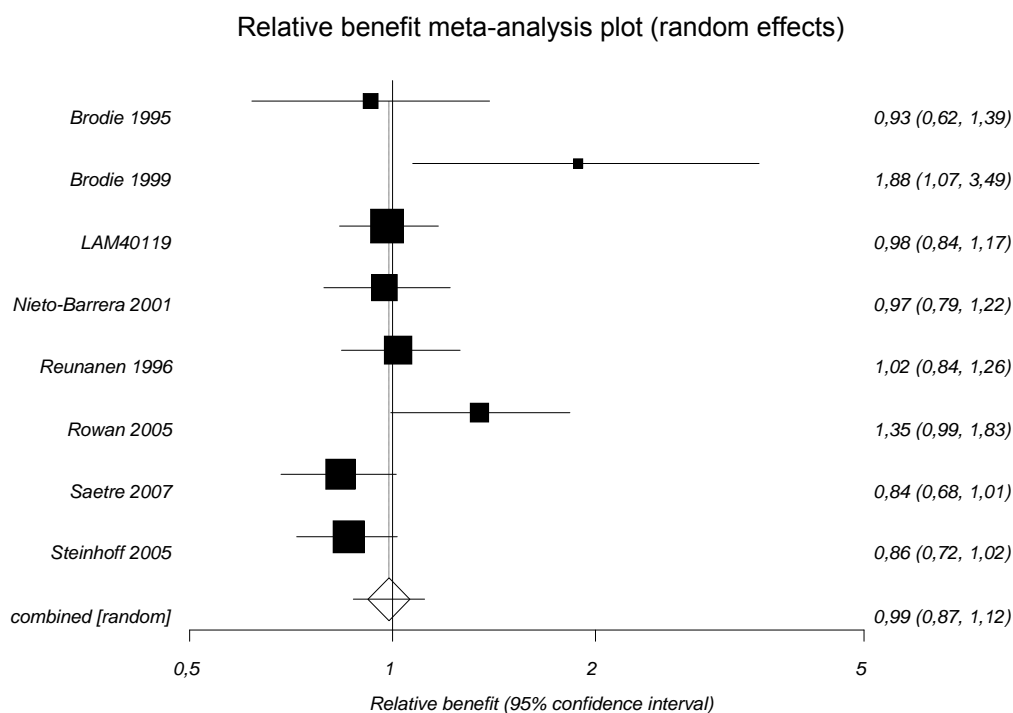


Tabela 7. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie podtrzymania dawki (ITT)	24-52 tyg.	670/1350	50%	440/918	48%	0,99 [0,87; 1,12]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 14,747393(df = 7)P = 0,0394 średni						
Liczba pacjentów wolnych od napadów w całym badaniu (ITT)	40-52 tyg.	130/324	40%	119/320	37%	1,15 [0,76; 1,75]	0,05 [-0,13; 0,23]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 9,374316(df = 2)P = 0,0092 średni						
Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów w okresie podtrzymania dawki (ITT)	24-40 tyg.	77/195	39%	56/139	40%	1,17 [0,49; 2,81]	0,04 [-0,25; 0,33]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 6,565854(df = 1)P = 0,0104 średni						

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie podtrzymania dawki (PP)	24-52 tyg.	314/525	60%	216/329	66%	0,91 [0,82; 1,01]	-0,06 [-0,12; 0,01]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 6,820591(df = 5)P = 0,2343 wysoki						
Liczba pacjentów wolnych od napadów w całym badaniu (PP)	40-52 tyg.	90/179	50%	88/131	67%	0,75 [0,62; 0,91]	-0,17 [-0,28; 0,06]	5,95 [3,61; 17,02]
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 0,568035(df = 1)P = 0,451 wysoki						

Tabela 8. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie CBZ – n/N	RB [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Wiek	Starsi ≥60 lat	3	167/394	129/336	1,22 [0,74; 2,00]	p = 0,0012
Typ napadów	Uogólnione	2	72/134	40/86	0,96 [0,74; 1,25]	p = 0,5903
	Częściowe	4	310/605	217/390	0,92 [0,82; 1,04]	p = 0,4771
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	6	476/925	326/604	0,96 [0,87; 1,05]	p = 0,1366
	Leczeni	0	-	-	-	-

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

7.2. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych

Wyniki dotyczące uzyskania co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych przedstawiono w jednym badaniu klinicznym (Fakhoury 2004). Z pracy tej uwzględniono wyniki jedynie z 8-tygodniowej fazy, w której lamotrygina i karbamazepina były stosowane w monoterapii; w pozostałym okresie badania pacjentom włączano lamotryginę lub karbamazepinę doleku wcześniej stosowanego, po którym nie uzyskano wystarczającej kontroli objawów choroby. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do uzyskania co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych w fazie monoterapii (RB=0,93 [0,70; 1,33]).(Tabela 9)

Tabela 9. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	28 tyg.	37/55	67%	18/25	72%	0,93 [0,70; 1,33]	-0,05 [-0,24; 0,18]	NS	wysoki

7.3. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych

We wszystkich 13 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną analizowano liczbę pacjentów utraconych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W większości prac stwierdzono znamienne statystycznie niższy odsetek pacjentów utraconych z badania w grupie lamotryginy niż w grupie karbamazepiny (tylko w 4 pracach – Fakhoury 2004, LAM40119, Lee 2011 i Saetre 2007 - w większości o stosunkowo niskiej liczbie próbie, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami).

Kumulacja wyników tych badań wykazała, że ryzyko utraty pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych jest znamienne statystycznie niższe w grupie lamotryginy w porównaniu do karbamazepiny (RR=0,51 [0,44; 0,60]). NNT wynosi 8,58 [7,03; 11,01], co oznacza, że stosując u 9 pacjentów lamotryginę zamiast karbamazepiny przez okres od 24 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Rysunek 3, Tabela 10)

Przeprowadzona analiza w podgrupach wykazała również istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy w podgrupach pacjentów:

- w starszym wieku,
- z napadami częściowymi,
- wcześniej nieleczonych lub nowo zdiagnozowanych.

W podgrupie pacjentów wcześniej leczonych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co może wynikać z niskiej liczebności próby. W żadnym z badań nie oceniano lamotryginy wyłącznie w grupie pacjentów z napadami uogólnionymi. (Tabela 11)

Istotne statystycznie wyniki na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny w odniesieniu do utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych uzyskano również po wykluczeniu z kumulacji ilościowej wyników pracy SANADa (RR=0,48 [0,40; 0,58]). Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej lekadła tego punktu końcowego jest wysoki z tendencją do wyższej efektywności eksperymentalnej.(Tabela 11)

Rysunek 3. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs CBZ - wynik metaanalizy

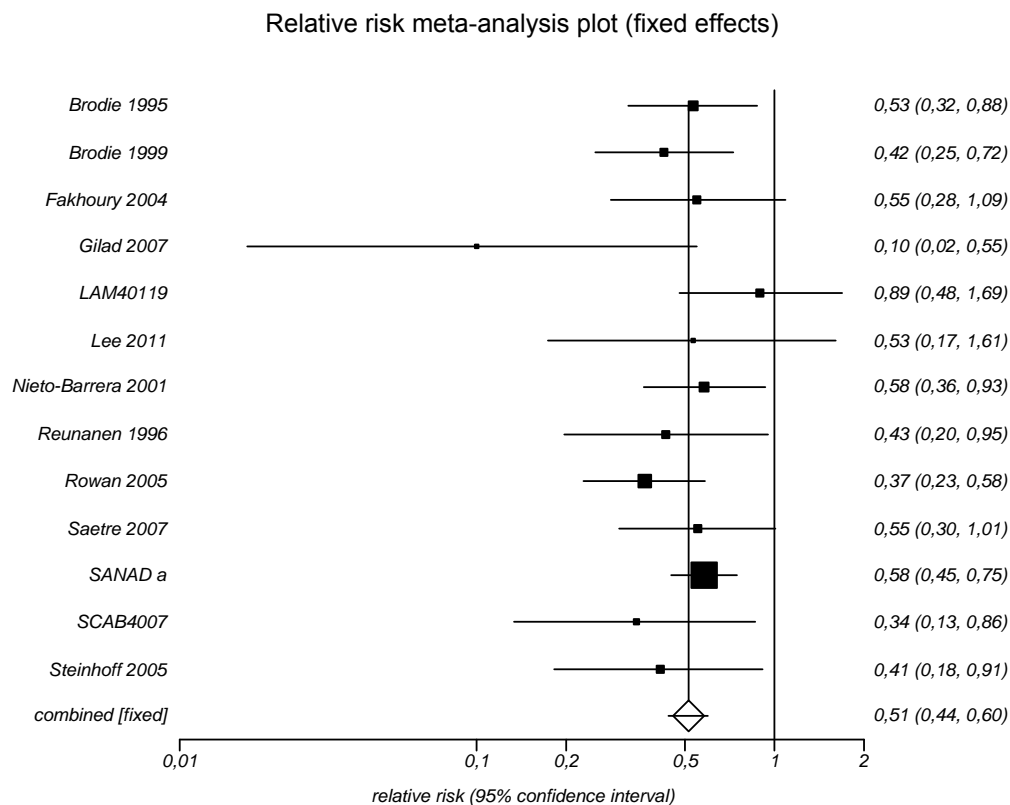


Tabela 10. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Utrata z powodu wystąpienia AE	od 24 tyg. do 6,6 lat	238/1989	12%	367/1498	24%	0,51 [0,44; 0,60]	-0,12 [-0,14;-0,09]	8,58 [7,03; 11,01]
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 10,311943(df = 12)P = 0,5886						
GRADE:		wysoki						

Tabela 11. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie CBZ – n/N	RR [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Wiek	Starsi ≥60 lat	4	58/430	104/351	0,42 [0,31; 0,56]	p = 0,7781
Typ napadów	Uogólnione	0	-	-	-	-
	Częściowe	5	57/534	72/345	0,48 [0,34; 0,67]	p = 0,5121
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	9	122/1087	165/759	0,51 [0,41; 0,64]	p = 0,5107
	Leczeni	1	14/98	12/46	0,55 [0,28;1,09]	-
Metodyka badań	Z wyłączeniem SANADa	12	166/1611	243/1120	0,48 [0,40; 0,58]	p = 0,598

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

7.4. Utrata z powodu braku skuteczności

W 9 z 13 włączonych do analizy badań klinicznych porównujących lamotryginę z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności - niewystarczającej kontroli napadów padaczkowych. W pracy Brodie 1999 w żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono utraty z tej przyczyny, dlatego badanie to wyłączone z kumulacji ilościowej. W żadnej z włączonych do analizy prac nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w tym również w pragmatycznym badaniu SANADa o najdłuższym okresie obserwacji i najliczniejszej próbie.

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 8 badań klinicznych wykazano, że ryzyko utraty pacjenta z badania z powodu braku skuteczności leczenia jest istotnie statystycznie wyższe w grupie lamotryginy w porównaniu do grupy karbamazepiny (RR=1,33 [1,03; 1,72]). NNH wynosi 45,87 [24,18; 446,83], co oznacza, że stosując u 45 pacjentów lamotryginę zamiast karbamazepiny przez okres od 24 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich może wystąpić utrata z badania z powodu braku skuteczności. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 12, Rysunek 4).

Przeprowadzona analiza w warstwach nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych podgrup (Tabela 13).

Wykluczając z kumulacji ilościowej wyniki badania SANADa, również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do utraty z powodu braku skuteczności (RR=1,78 [0,91; 3,49]). Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest stosunkowo wysoki. (Tabela 13)

Rysunek 4. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs CBZ - wynik meataanalizy

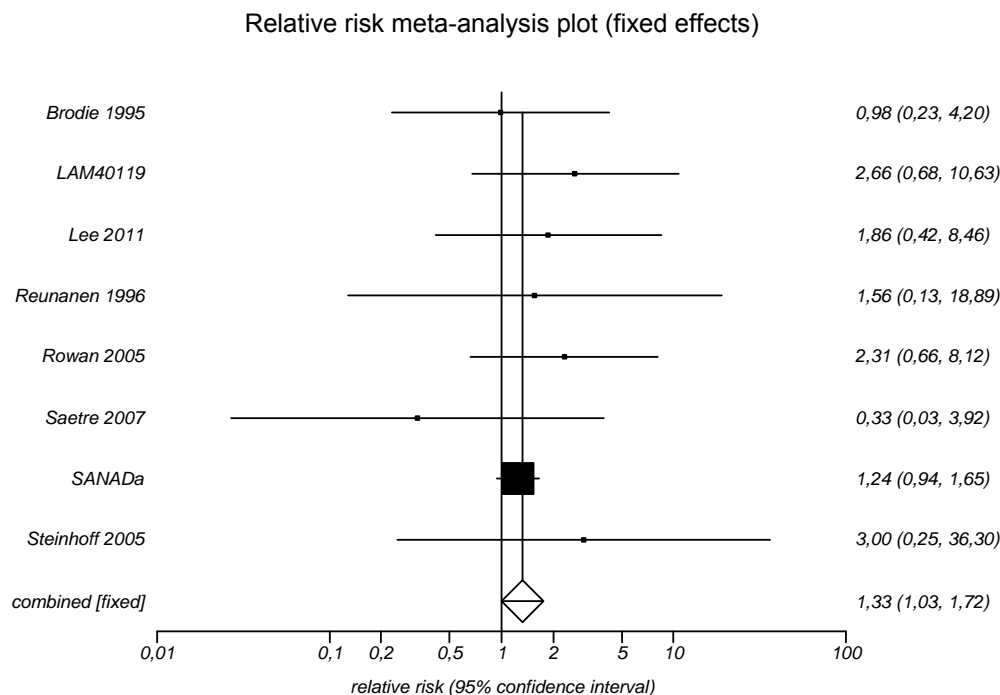


Tabela 12. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Utrata z powodu braku skuteczności	od 24 tyg. do 6,6 lat	114/1425	8%	81/1176	7%	1,33 [1,03; 1,72]	0,02 [0,002; 0,04]	45,87 [24,18; 446,83]
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 3,012323(df = 7)P = 0,8839						
GRADE:		wysoki						

Tabela 13. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG	Liczba pacjentów w grupie CBZ	RR [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Wiek	Starsi ≥60 lat	2	7/293	4/289	1,65 [0,52; 5,23]	p = 0,2661
Typ napadów	Uogólnione	0	-	-	-	-
	Częściowe	2	5/145	2/141	2,08 [0,48; 9,00]	p = 0,7938
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	5	19/621	8/483	1,63 [0,73; 3,66]	p = 0,745
	Leczeni	0	-	-	-	-
Metodyka badań	Z wyłączeniem SANADa	7	27/1047	11/798	1,78 [0,91; 3,49]	p = 0,9039

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

7.5. Niepowodzenie leczenia

We wszystkich 13 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów z niepowodzeniem terapii definiowanym jako utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub braku skuteczności - niewystarczającej kontroli napadów padaczkowych. W 4 pracach (Fakhoury 2004, Gilad 2007, Nieto-Barrera 2001 i SCAB4007) podano jedynie wyniki dotyczące liczby pacjentów utraconych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu Brodie 1999 nie stwierdzono utraty żadnego z pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia. W większości prac stwierdzono znamienne statystycznie niższy odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia w grupie lamotryginy w porównaniu z karbamazepiną. W 5 pracach, w większości o stosunkowo niskiej liczbie próbie, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi lekami.

Kumulacja wyników 13 włączonych do analizy badań klinicznych wykazała, że ryzyko niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych bądź też niewystarczającej kontroli napadów padaczkowych jest znamienne statystycznie niższe w grupie lamotryginy w porównaniu do grupy karbamazepiny (RR=0,58 [0,47; 0,72]). NNT wynosi 9,86 [7,18; 15,71], co oznacza, że stosując u 10 pacjentów lamotryginę zamiast karbamazepiny przez okres od 24 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć niepowodzenia terapii. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 14, Rysunek 5). Heterogeniczność ta może wynikać z różnic w zakresie sposobu raportowania utraty z badania. Dla części prac podano jedynie dane dotyczące utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych, której ryzyko, jak wykazano powyżej, w grupie lamotryginy jest znacznie niższe. Przyczyn heterogeniczności można również upatrywać w różnicach pomiędzy badaniami w odniesieniu do wieku pacjentów, typu napadów padaczkowych oraz statusu terapeutycznego w momencie przystąpienia do badania. Analiza w podgrupach wykazała brak heterogeniczności w obrębie wyżej wymienionych podgrup. Wyniki tylko jednego, nieopublikowanego w postaci pełnego tekstu, koreańskiego badania LAM40119 wskazują na nieistotną statystycznie przewagę karbamazepiny względem lamotryginy. (Tabela 15)

Przeprowadzona analiza w warstwach wykazała również istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy w porównaniu z karbamazepiną w podgrupach pacjentów:

- w wieku podeszłym,
- z napadami częściowymi,
- oraz wcześniej nieleczonych lub nowo zdiagnozowanych.

W podgrupie pacjentów wcześniej leczonych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co wynikało zapewne z niskiej liczebności próby. W żadnym z badań nie oceniano lamotryginy w grupie pacjentów wyłącznie z napadami uogólnionymi. (Tabela 15)

Istotne statystycznie wyniki na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny w odniesieniu do wystąpienia niepowodzenia leczenia uzyskano również po wykluczeniu z kumulacji ilościowej wyników pracy SANADa (RR=0,54 [0,45; 0,64]) (brak istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań). Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest stosunkowo wysoki z tendencją do wyższej efektywności eksperymentalnej. (Tabela 15)

Rysunek 5. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

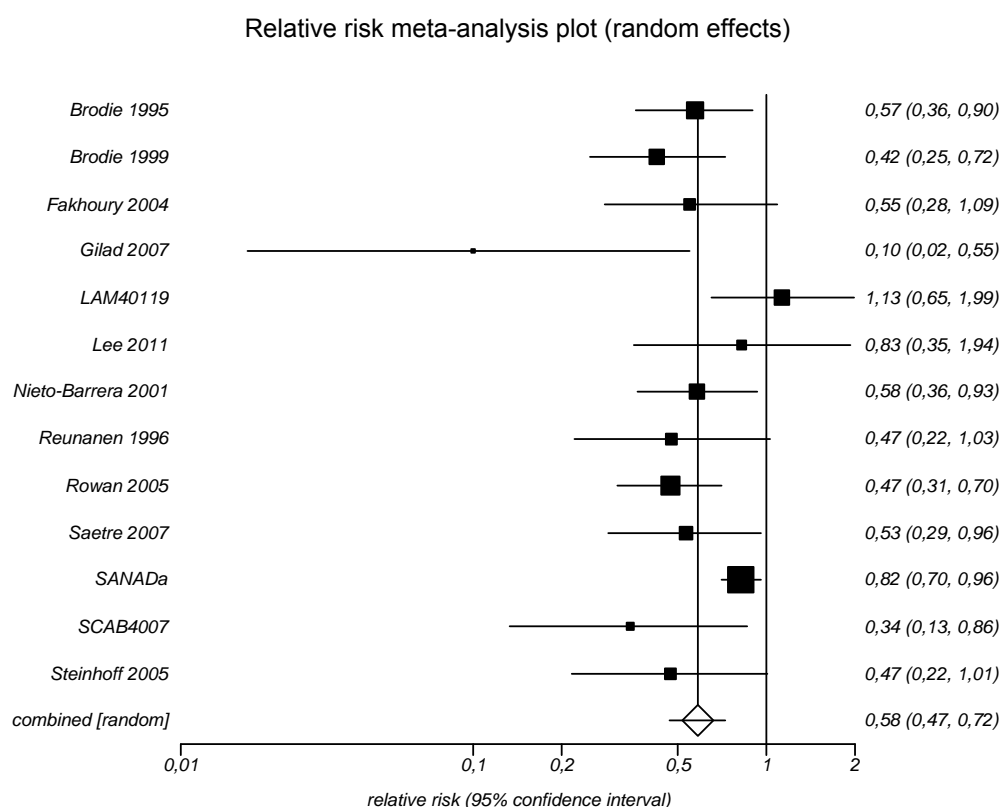


Tabela 14. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Utrata z powodu AE lub braku skuteczności	od 24 tyg. do 6,6 lat	352/1989	18%	448/1498	30%	0,58 [0,47; 0,72]	-0,10 [-0,14; -0,06]	9,86 [7,18; 15,71]
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 24,874515(df = 12)P = 0,0154 średni						

Tabela 15. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie CBZ – n/N	RR [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Wiek	Starsi ≥60 lat	4	65/430	108/351	0,47 [0,35; 0,61]	p = 0,9366
Typ napadów	Uogólnione	0	-	-	-	-
	Częściowe	5	62/534	72/345	0,52 [0,38; 0,72]	p = 0,4135
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	9	141/1087	173/759	0,57 [0,46; 0,70]	p = 0,1611
	Leczeni	1	14/98	12/46	0,55 [0,28;1,09]	-
Metodyka badań	Z wyłączeniem SANADa	12	193/1611	254/1120	0,54 [0,45; 0,64]	p = 0,3167

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

7.6. Ukończenie badania

W12 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną podano informację o liczbie pacjentów, którzy ukończyli badanie (*Retention Rate*). W 5 z 12 badań klinicznych wykazano znamienne statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w grupie lamotryginy w porównaniu z karbamazepiną, a z pozostałych 7 pracachnie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W pracy Fakhoury 2004 przedstawione dane dotyczą całego okresu badania, w tym również okresu, w którym stosowano leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Kumulacja wyników odnalezionych badań wykazała, że prawdopodobieństwo ukończenia badania jest istotnie statystycznie wyższe w grupie lamotryginy w porównaniu do grupy karbamazepiny (RB=1,12 [1,03; 1,22]). NNT wynosi 12,88 [7,94; 33,98], co oznacza, że stosując u 13 pacjentów lamotryginę zamiast karbamazepiny przez okres od 24 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć utraty z badania niezależnie od przyczyn. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 16, Rysunek 6). Ocenia się, że wpływ na zaobserwowaną heterogeniczność mogły mieć różnice pomiędzy badaniami w zakresie typów napadów padaczkowych. Analiza wyników przeprowadzona wyłącznie w podgrupie badań, w których włączono pacjentów z napadami częściowymi (4 prace) nie nosi znamion heterogeniczności. Brak heterogeniczności (p=0,7053) zaobserwowano również w przypadku kumulacji 5 badań, w którychconajmniej 90% pacjentów miała napady częściowe (do analizy włączono dodatkowo badanie SANADa).

Przeprowadzona analiza w warstwach wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny w podgrupie pacjentów w starszym wieku (≥60 lat), w pozostałych

podgrupach (tj. pacjentów wcześniej leczonych, pacjentów wcześniej nieleczonych lub nowo zdiagnozowanych oraz pacjentów z napadami częściowymi) nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W żadnym z badań nie oceniano lamotryginy w grupie pacjentów wyłącznie z napadami uogólnionymi. (Tabela 17)

Istotnie statystycznie wyniki na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny w odniesieniu do ukończenia badania uzyskano również po wykluczeniu z kumulacji ilościowej wyników pracy SANADa (RB=1,12 [1,02; 1,22]). Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest wysoki z tendencją do wyższej efektywności praktycznej. (Tabela 17)

Rysunek 6. Ukończenie badania dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

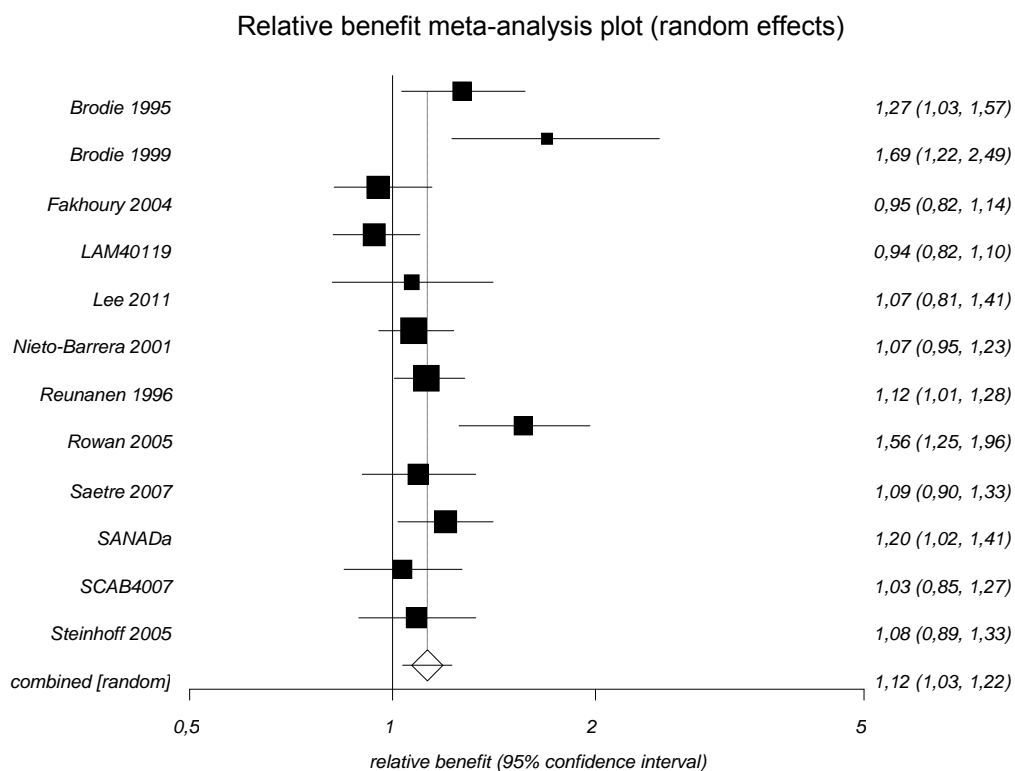


Tabela 16. Ukończenie badania dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie	od 24 tyg. do 6,6 lat	1312/1957	67%	816/1466	56%	1,12 [1,03; 1,22]	0,08 [0,03; 0,13]	12,88 [7,94; 33,98]
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 28,594936(df = 11)P = 0,0026						
GRADE:		średni						

Tabela 17. Ukończenie badania dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie CBZ – n/N	RB [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Wiek	Starsi ≥60 lat	4	275/430	157/351	1,43 [1,09; 1,88]	p = 0,0226
Typ napadów	Uogólnione	0	-	-	-	-
	Częściowe	4	383/502	223/313	1,05 [0,97; 1,15]	p = 0,6117
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	8	749/1055	467/727	1,09 [0,999; 1,20]	p = 0,0902
	Leczeni	1	79/98	39/46	0,95 [0,82; 1,14]	-
Metodyka badań	Z wyłączeniem SANADa	11	1131/1579	665/1088	1,12 [1,02; 1,22]	p = 0,0024

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

7.7. Czas do niepowodzenia leczenia

Ocenę czasu do niepowodzenia leczenia przedstawiono w 6 spośród 13 badań klinicznych włączonych do analizy. W trzech pracach stwierdzono istotne statystycznie różnice w odniesieniu do tego punktu końcowego na korzyść lamotryginy w porównaniu z karbamazepiną (Brodie 1995, Brodie 1999, SANADa). W badaniu SANADa o najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym do 6,6 lat (mediana 3,4 lat) i najliczniejszej próbie, stwierdzono, że lamotrygina istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia niepowodzenia w leczeniu (z powodu wystąpienia AE lub braku skuteczności) w porównaniu z karbamazepiną (HR= 0,78 [0,63; 0,97]), głównie ze względu na mniejsze ryzyko zaprzestania leczenia wskutek uciążliwych działań niepożądanych, a co za tym idzie, wydłuża również czas do niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w stosunku do grupy leczonej karbamazepiną (HR= 0,62 [0,46; 0,83]). W odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia z powodu braku skuteczności (braku kontroli napadów padaczkowych) w badaniu SANADa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (HR=1,17 [0,84; 1,64]). Nie przeprowadzono analizy ilościowej wyników ze względu na istotne różnice w zakresie prezentacji wyników pomiędzy pracami. (Tabela 18, Tabela 19)

Tabela 18. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LTG vs CBZ (HR)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	Typ analizy	Liczba pacjentów w grupie LTG	Liczba pacjentów w grupie CBZ	HR [95% CI]
Brodie 1995	Czas do utraty z badania po 6 tyg. leczenia	48 tyg.	ITT	131	129	1,57 [1,07; 2,31]
Brodie 1999	Czas do utraty z badania	24 tyg.	ITT	102	48	2,4 [1,4; 4,0]

Reunanen 1996	Czas do utraty z badania po 6 tyg. leczenia	30 tyg.	ITT	115 (100mg LTG)	117	0,9 [0,6; 1,3]
				111 (200mg LTG)		1,3 [0,8; 1,9]
Saetre 2007	Czas do utraty z badania niezależnie od przyczyny	40 tyg.	ITT	93	91	0,77 [0,45; 1,31]
SANADa	Czas do niepowodzenia leczenia (AE lub ISC)	do 6,6 lat (mediana 3,4 lata)	ITT	370	368	0,78 [0,63; 0,97]
	Czas do niepowodzenia leczenia z powodu AE		ITT	370	368	0,62 [0,46; 0,83]
	Czas do niepowodzenia leczenia z powodu ISC		ITT	370	368	1,17 [0,84; 1,64]

Tabela 19. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LTG vs CBZ (mediana)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p
			N	Mediana	N	Mediana	
Fakhoury 2004	Mediana liczby dni do niepowodzenia leczenia	28 tyg.	98	196,0	46	196,0	NS
Saetre 2007	Mediana liczby dni do niepowodzenia leczenia	40 tyg.	93	nie osiągnięto	91	nie osiągnięto	bd

7.8. Czas do remisji napadów padaczkowych

Ocenę czasu do remisji napadów padaczkowych przedstawiono tylko w jednym włączonym do analizy badaniu klinicznym (SANADa). W pracy tej w okresie leczenia wynoszącym do 6,6 lat (mediana wynosząca 3,4 lata) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do czasu do osiągnięcia zarówno 12-miesięcznej, jak również 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych ani w analizie zgodnej z intencją leczenia (ITT) ani w analizie zgodnej z protokołem (PP) (Tabela 20).

Tabela 20. Czas do remisji napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	Typ analizy	Liczba pacjentów w grupie LTG	Liczba pacjentów w grupie CBZ	HR [95% CI]
SANADa	Czas do osiągnięcia 12-mies. remisji napadów	do 6,6 lat (mediana 3,4 lata)	ITT	365	362	0,91 [0,77; 1,09]
			PP	358	352	1,01 [0,83; 1,22]
	Czas do osiągnięcia 24-mies. remisji napadów		ITT	365	362	0,88 [0,71; 1,10]
			PP	358	352	0,96 [0,74; 1,24]

7.9. Czas do pierwszego napadu padaczkowego

Wyniki dotyczące czasu do pierwszego napadu padaczkowego przedstawiono w 8 włączonych do niniejszej analizy badaniach klinicznych. W dwóch pracach wykazano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do tego punktu końcowego na korzyść karbamazepiny. W najdłuższym i najliczniejszym badaniu SANADa o okresie interwencji wynoszącym do 6,6 lat (mediana 3,4 lat), stwierdzono, że karbamazepina istotnie statystycznie wydłuża czas do pierwszego napadu padaczkowego w porównaniu do lamotryginą w analizie ITT (HR= 1,23 [1,04; 1,45]), jak również w analizie PP (HR= 1,33 [1,11; 1,59]). W pracy Saetre 2007 znamienne statystycznie różnice na korzyść karbamazepiny wykazano tylko w analizie PP. W pozostałych 6 badaniach klinicznych o okresie interwencji od 24 do 52 tygodni nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Brodie 1995, Brodie 1999, Reunanen 1996, Fakhoury 2004) lub nie podano poziomu istotności statystycznej różnic pomiędzy lamotryginą i karbamazepiną (SCAB4007, LAM40119). (Tabela 21, Tabela 22)

Tabela 21. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LTG vs CBZ (HR)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	Typ analizy	Liczba pacjentów w grupie LTG	Liczba pacjentów w grupie CBZ	HR [95% CI]
Brodie 1995	Czas do pierwszego napadu padaczkowego po 6 tyg. leczenia	48 tyg.	ITT	131	129	0,8 [0,6; 1,2]
Brodie 1999	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	24 tyg.	ITT	102	48	0,86 [0,42; 1,77]
Reunanen 1996	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	30 tyg.	ITT	115 (100mg LTG)	117	0,8 [0,5; 1,4]
				111 (200mg LTG)		0,9 [0,5; 1,6]
Saetre 2007	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	40 tyg.	ITT	93	91	1,50 [0,94; 2,40]
			PP	68	61	2,03 [1,13; 3,64]
SANADa	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	do 6,6 lat (mediana 3,4 lata)	ITT	365	362	1,23 [1,04; 1,45]
			PP	358	352	1,33 [1,11; 1,59]

Tabela 22. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LTG vs CBZ (średnia/mediana liczba dni)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		P
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Fakhoury 2004	Liczby dni do pierwszego napadu padaczkowego	28 tyg.	98	6,0*	46	15,5*	0,17
LAM40119	Liczba tygodni do pierwszego napadu padaczkowego po 8 tyg. leczenia	24 tyg.	252	10 (5,1)	122	10,8 (6,4)	bd
Saetre 2007	Liczby dni do pierwszego napadu padaczkowego	40 tyg.	93	37,4*	91	nie osiągnięto	bd
SCAB4007	Liczba dni do pierwszego napadu padaczkowego w fazie utrzymywania dawki	52 tyg.	57	154,8	51	124,5	bd

*- mediana

7.10. Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano w 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną. W badaniu SANADA do oceny jakości życia zastosowano skalę *Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life* (NEWQOL) oraz *Global Quality of Life* (GQOL), a także *EuroQol-5D* (EQ-5D) i *Adverse Events Profile* (AEP), w badaniu Brodie 1995 skalę *Side Effect And Life Satisfaction Inventory* (SEALS), w pracy Saetre 2007 skalę SEALS oraz AEP, natomiast w badaniu Lee 2011 kwestionariusz *Symptom Checklist-90* (SCL-90) oraz *Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31* (QOLIE-31).

7.10.1. Opis zastosowanych w badaniach narzędzi oceny jakości życia

NEWQOL (*Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life*) jest skalą składającą się z 93 części przeznaczoną do oceny jakości życia u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką. NEWQOL składa się z ośmiu wieloskładnikowych skal (13 podskal) mierzących kilka parametrów zdrowotnych takich jak: niepokój, depresja, aktywność społeczna, nasilenie objawów, poczucie kontroli, problemy neuropsychologiczne (zawiera następujące podskale oceniające: zmęczenie, pamięć, koncentrację, zdolności motoryczne i czytanie), napiętnowanie społeczne, stan psychiczny - zmartwienie, ograniczenia w pracy i kilka pojedynczych pozycji mierzących (ogólny stan zdrowia, liczba napadów padaczkowych, ograniczenia społeczne, wsparcie społeczne, samoocena, ograniczenia ambicjonalne, przemiana zdrowotna oraz ogólne ograniczenia). W niezależnym badaniu walidacyjnym wykazano, że NEWQOL jest uzasadnionym, wiarygodnym i przydatnym narzędziem oceny jakości życia u pacjentów z padaczką. [19, 148]

Skala GQOL (*Global Quality of Life*) to standardowe narzędzie stosowane w ocenie jakości życia. Pacjent bezpośrednio ocenia poziom jakości życia na skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza brak jakości życia, natomiast 100 – doskonałą jakość życia. [20]

EQ-5D (*EuroQol-5D*) jest również standardowym narzędziem wykorzystywanym do oceny jakości życia jako miary wyników zdrowotnych. Znajduje szerokie zastosowanie w wielu problemach zdrowotnych i rodzajach leczenia. Zawiera opisową ocenę jakości życia w 5 obszarach: mobilność, samoopieka, czynności dnia codziennego, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja oraz ogólną ocenę za pomocą skali VAS. W części opisowej stosuje się ocenę 3- lub 5-stopniową od „braku problemów” do „bardzo dużych problemów”. [21]

AEP (*Adverse Events Profile*) to narzędzie oceniające najczęściej występujące działania niepożądane raportowane przez pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe. Kwestionariusz składa się z 19 pozycji i częstość różnych działań niepożądanych jest raportowana na skali od 1 do 4, gdzie

1 oznacza „nigdy”, natomiast 4- „zawsze lub często”. Wynik AEP mieści się w granicach od 19 do 76; im wyższy tym wpływ leczenia na występowanie działań niepożądanych większy. [22, 144, 148]

SEALS (*Side Effect And Life Satisfaction Inventory*) jest narzędziem zaprojektowanym do oceny związku pomiędzy stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym a funkcjonowaniem psychospołecznym pacjenta. Kwestionariusz składa się z 38 pozycji pogrupowanych w 5 obszarów (skal): obawy, nastrój, funkcje poznawcze, dysforia oraz zmęczenie. Każdy punkt jest oceniany od 0 do 3 (gdzie 0 oznacza – „nigdy”, natomiast 3 – „często”). Wynik ogólny SEALS to suma punktów uzyskanych w poszczególnych skalach (od 0 do 114 punktów). Niższa liczba punktów wskazuje na mniejszą ilość objawów, a co za tym idzie wyższą jakość życia. [124,144]

QOLIE-31 (*Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31*) jest natomiast narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na padaczkę. Zawiera 7 wielopunktowych skal, które dotyczą następujących obszarów zdrowia: dobrostan emocjonalny, funkcje społeczne, energia/zmęczenie, funkcje poznawcze, lęk przed napadami padaczkowymi, działanie leków i jakość życia ogółem; a także jeden punkt dotyczący oceny zdrowia ogółem. Całkowita punktacja QOLIE-31 to średnia ważona poszczególnych skal. Wynik QOLIE-31 mieści się w zakresie od 0 do 100; im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia. [24, 25]

SCL-90 (*Symptom Checklist-90*) mierzy nasilenie objawów psychopatologicznych. Narzędzie składa się z 90 pozycji, odnoszących się do dziewięciu podstawowych zespołów objawów, które tworzą 9 skal: somatyzacje (poczucie dyskomfortu spowodowane dolegliwościami somatycznymi, charakterystyczne dla nerwic i lęku), natręctwa (objawy charakterystyczne dla zespołu obsesyjno-kompulsywnego, także niektóre zaburzenia poznawcze), nadwrażliwość interpersonalna (nieadekwatność interpersonalna, niższość w stosunku do innych ludzi), depresja (dysforia, obniżony nastrój, utrata zainteresowania jakąkolwiek aktywnością, brak motywacji, brak energii życiowej, myśli samobójcze), lęk (niepokój, nerwowość, napięcie, a także somatyczne objawy lęku i dysocjacja), wrogość (uczucie rozdrażnienia, irytacji, impulsywne niszczenie przedmiotów, niekontrolowane wybuchy złości), fobie (stany lękowe lub agorafobia), myślenie paranoidalne (myślenie projekcyjne, wrogość, podejrzliwość, egocentryzm, iluzja, brak autonomii, urojenia wielkościowe) i psychotyczność (osiowe objawy schizofrenii, wskaźniki schizoidalnego stylu życia). Każda z 90 pozycji jest punktowana na skali od 0 do 4 (gdzie 0 oznacza – „nigdy”, natomiast 4 – „często”). Wynik SCL-90 jest średnią z punktacji obliczanej dla każdej z 9 skal. Im wyższe wyniki w SCL-90, tym większe nasilenie objawów. [26, 27, 28]

7.10.2. Wyniki dotyczące oceny jakości życia

W pracy SANADA dla 2-letniego okresu interwencji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą lamotryginy a grupą karbamazepiny w odniesieniu do poziomu jakości życia, niezależnie od zastosowanej do jego oceny skali lub podskali. (Tabela 23)

Tabela 23. Jakość życia dla porównania LTG vs CBZ – wyniki badania SANADA

Skala / obszar oceny	Okres interwencji	MD [95% CI]	OR [95% CI]
Ocena poziomu niepokoju	2 lata	-0,09 [-0,88; 0,70]	0,96 [0,61; 1,52]
Ocena poziomu depresji		-0,35 [-1,02; 0,33]	0,74 [0,44; 1,27]
Ocena profilu bezpieczeństwa (AEP – <i>Adverse Events Profile</i>)		0,47 [-1,38; 2,32]	x
<i>Neurotoxicity Scale</i>		-1,30 [-4,09; 1,50]	x
EQ-5D		0,02 [-0,03; 0,06]	x
GQOL		x	0,76 [0,52; 1,12]

Kwestionariusz SEALS zastosowano do oceny jakości życia w dwóch badaniach klinicznych (Saetre 2007 i Brodie 1995). W pracy Brodie 1995 w trakcie całego badania stwierdzono poprawę wyników w skali SEALS w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie lamotryginy ($p < 0,001$), natomiast w grupie karbamazepiny stwierdzono pogorszenie wyników po 4 tygodniach terapii ($p = 0,038$), zaś w pozostałych okresach obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do wartości wyjściowej ($p = 0,394$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyniku SEALS po 48 tygodniach leczenia (MD=4,00 [-3,02; 11,02]), aczkolwiek należy zaznaczyć, iż pacjenci w grupie leczonej lamotryginą mieli znacznie gorszy średni wynik wyjściowy SEALS (różnica pomiędzy grupami w wartości wyjściowej SEALS była istotna statystycznie - $p = 0,021$). W pracy Saetre 2007 również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w wyniku SEALS po 40 tygodniach leczenia (MD=-1,36 [-6,53; 3,81]). Kumulacja ilościowa wyników obu badań także nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (WMD=0,54 [-3,62; 4,70]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 24)

W pracy Saetre 2007 dokonano również oceny za pomocą skali AEP. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w wyniku AEP po 40 tygodniach leczenia (MD=-0,30 [-3,60; 3,00]). (Tabela 24)

Tabela 24. Jakość życia dla porównania LTG vs CBZ – wyniki badania Brodie 1995 i Saetre 2007

Kwestionariusz / skala	Badanie	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	MD [95% CI]	GRADE
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
SEALS	Gillham 2000	48 tyg.	73	41 (21)	60	37 (20)	bd	4,00 [-3,02; 11,02]	wysoki
	Saetre 2007	40 tyg.	93	31,77 (17,9)	92	33,13 (18,0)	NS	-1,36 [-6,53; 3,81]	
	Metaanaliza	40-48 tyg.	WMD = 0,54 [-3,62; 4,70] Wynik testu heterogeniczności: Cochran Q=1,460225(df = 1)p=0,2269						
AEP	Saetre 2007	40 tyg.	57	15,7 (9,0)	60	16,0 (9,2)	bd	-0,30 [-3,60; 3,00]	wysoki

W badaniu Lee 2011 po 48 tygodniach leczenia tylko w jednej z części kwestionariusza SCL-90, dotyczącej oceny zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść grupy stosującej karbamazepinę w porównaniu do grupy lamotryginy ($p=0,0427$). Dodatkowo w grupie stosującej karbamazepinę po 48 tygodniach terapii stwierdzono poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w częściach SCL-90 oceniających zaburzenia obsesyjno-kompulsywne ($p=0,0012$), myśli paranoidalne ($p=0,0174$), *Global Severity Index* ($p=0,0001$) oraz *Positive Symptom Total* ($p=0,0002$), podczas gdy w grupie lamotryginy poprawę w stosunku do wartości wyjściowych zaobserwowano tylko po 16 tygodniach terapii w jednej z części - *Positive Symptom Total* ($p=0,0129$). W pozostałych częściach SCL-90 oraz w wyniku ogólnym, jak również poszczególnych obszarach skali QOLIE-31, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną.

7.11. Zgony

W 10 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną podano informację o liczbie zgonów. W dwóch z tych prac (Brodie 1995, LAM40119) nie odnotowano zgonu w żadnej z grup, natomiast w pozostałych 8 badaniach wszystkie raportowane zgony oceniono jako niezwiązane z leczeniem (5 prac) lub nie podano informacji o ich związku z leczeniem (Fakhoury 2004, SANADa, Saetre 2007). W pracy SANADa 4 z 12 zgonów w grupie lamotryginy i 1 z 18 zgonów w grupie karbamazepiny oceniono jako związane z chorobą. Dokładne przyczyny zgonów opisano w aneksie (rozdział 16.2).

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka zgonów. Kumulacja wyników 8 badań klinicznych również nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego

(RR=0,66 [0,41; 1,07]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 25, Rysunek 7).

Rysunek 7. Zgony dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

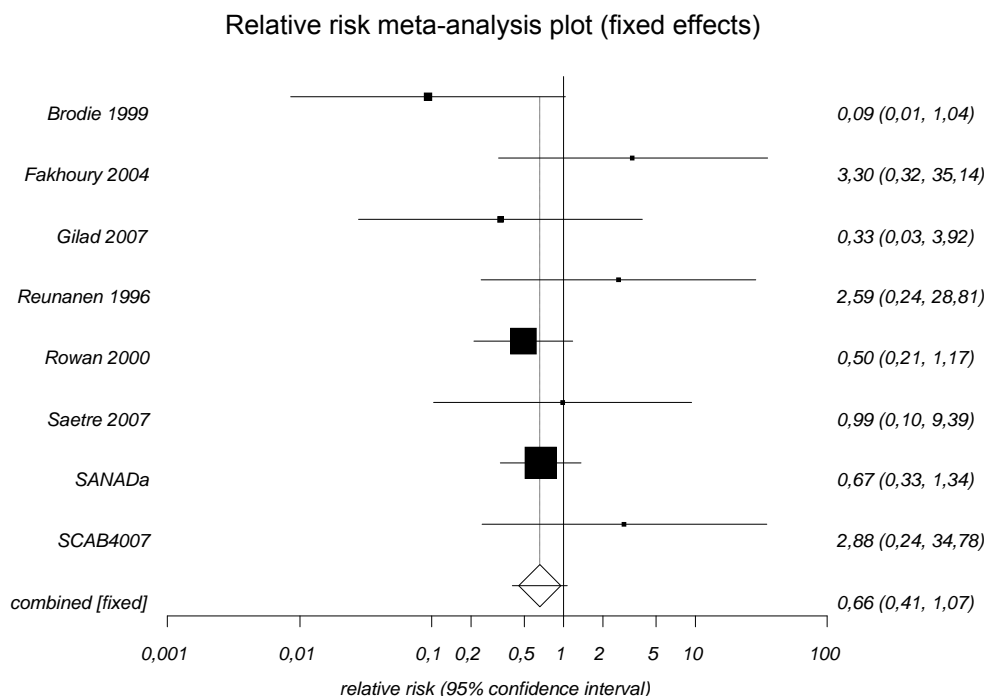


Tabela 25. Zgony dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zgony	od 24 tyg. do 6,6 lat	26/1202	2%	36/981	4%	0,66 [0,41; 1,07]	-0,01 [-0,03; 0,002]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 5,015237(df = 7)P = 0,6581						
GRADE:		wysoki						

7.12. Działania niepożądane

W 11 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano łączną liczbę działań niepożądanych. W większości prac przedstawiono informację o liczbie działań niepożądanych ogółem (z wyjątkiem badania Fakhoury 2004, w którym podano wyłącznie liczbę działań niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem, oraz pracy SANADa, w której podano tylko liczbę działań niepożądanych istotnych klinicznie). W badaniach Nieto-Barrera 2001 i Reunanen 1996 przedstawiono dodatkowo liczbę działań niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem, natomiast w pracach Saetre 2007 i Steinhoff 2005 – działania niepożądane ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem. W głównej kumulacji ilościowej uwzględniono wyniki dla działań niepożądanych ogółem (badania kliniczne, w których

podano takie wyniki) oraz działańniepożądanych związanych z leczeniem (Fakhoury 2004). Dodatkowo przeprowadzono kumulację wyników dla działań niepożądanych związanych z leczeniem/co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem oraz analizę wrażliwości dla działań niepożądanych ogółem z wyłączeniem wyników badania Fakhoury 2004.

W 2 badaniachklinicznych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny (Gilad 2007, Steinhoff 2005). W pozostałych pracach różnice pomiędzy lekami były nieistotne statystycznie. Dodatkowo w badaniach Steinhoff 2005 i Reunanen 1996 ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ocenionych jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem lub związane z leczeniem również było istotnie statystycznie niższe w grupie lamotryginy w porównaniu z karbamazepiną. Kumulacja wyników 11 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie różnicena korzyść lamotryginywzględem karbamazepiny dla tego punktu końcowego (RR=0,92 [0,85; 0,99]). NNT wynosi 15,22 [9,10; 46;49], co oznacza, że stosując u 16 pacjentów lamotryginę zamiast karbamazepiny przez okres od 24 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia działań niepożądanych. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 26, Rysunek 8).

W analizie wrażliwości, nie uwzględniając wyników pracy Fakhoury 2004, a także w kumulacji wyników dla działań niepożądanych związanych z leczeniem/co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem również wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy (RR=0,92 [0,85; 0,99] i RR=0,74 [0,56; 0,96], odpowiednio) oraz heterogeniczność wyników poszczególnych badań włączonych do analizy. Nie udało się jednoznacznie ustalić przyczyny heterogeniczności wyników badań klinicznych, niemniej wykluczając z analizy wyniki pracy Gilad 2007, najmniejszej liczebnie próby (wyniki tego badania najbardziej różniły się od pozostałych), nadal uzyskiwano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do występowania działań niepożądanych na korzyść lamotryginy, bez heterogeniczności uzyskiwanych wyników.

W 30-tygodniowym badaniu Reunanen 1996 przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące częstości występowania działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki badanego leku. Wykazano, iż lamotrygina w porównaniu z karbamazepiną istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych(RR=0,40 [0,28; 0,55]). NNT wynosi 3,52 [2,59; 5,53], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów lamotryginęzamiast karbamazepiny przez okres 30 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia działań niepożądanychwymagających zmniejszenia dawki leku (rozdział 16.2).

Rysunek 8. Działania niepożądane dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

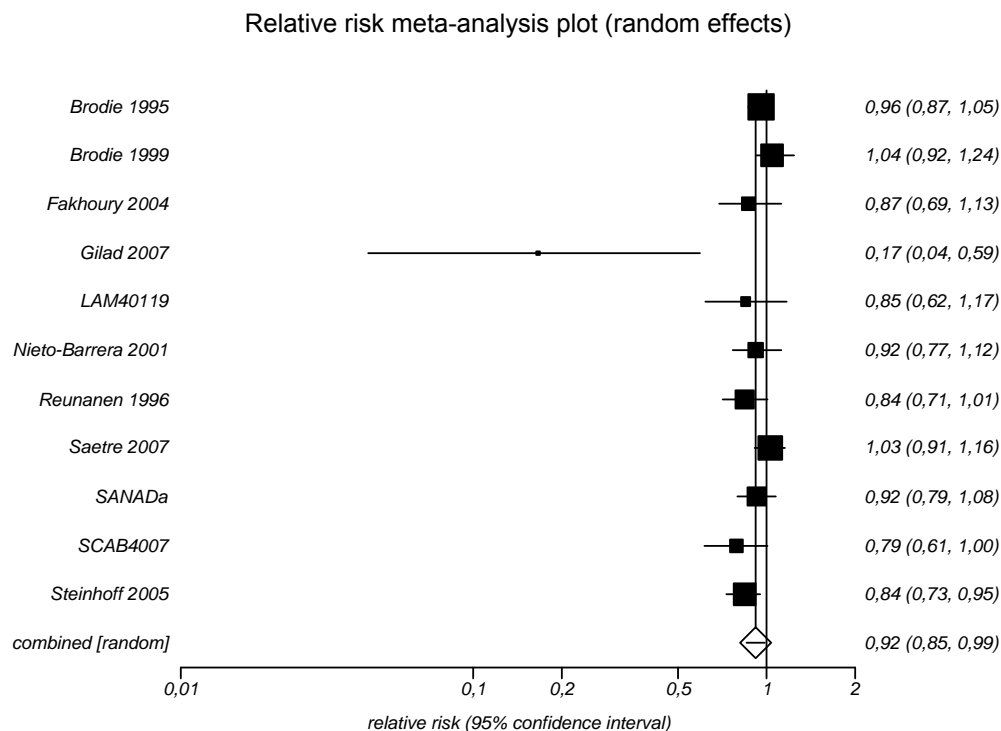


Tabela 26. Działania niepożądane dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	
		n/N	%	n/N	%				
Działania niepożądane	od 24 tyg. do 6,6 lat	961/1744	55%	786/1255	63%	0,92 [0,85; 0,99]	-0,07 [-0,11; -0,02]	15,22 [9,10; 46;49]	
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 20,309485(df = 10)P = 0,0265							
GRADE:		średni							

7.13. Ciężkie działania niepożądane

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano ciężkie działania niepożądane. W pracach uwzględniano zarówno działania niepożądane prowadzące do zgonu, jak również te nieprowadzące do zgonu, a także działania niepożądane ocenione jako związane z leczeniem oraz niezwiązane z leczeniem.

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Kumulacja wyników wszystkich badań klinicznych włączonych do analizy również nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną dla tego punktu końcowego (RR=1,02 [0,75; 1,38]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 27, Rysunek 9)

Rysunek 9. Ciężkie działania niepożądane dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

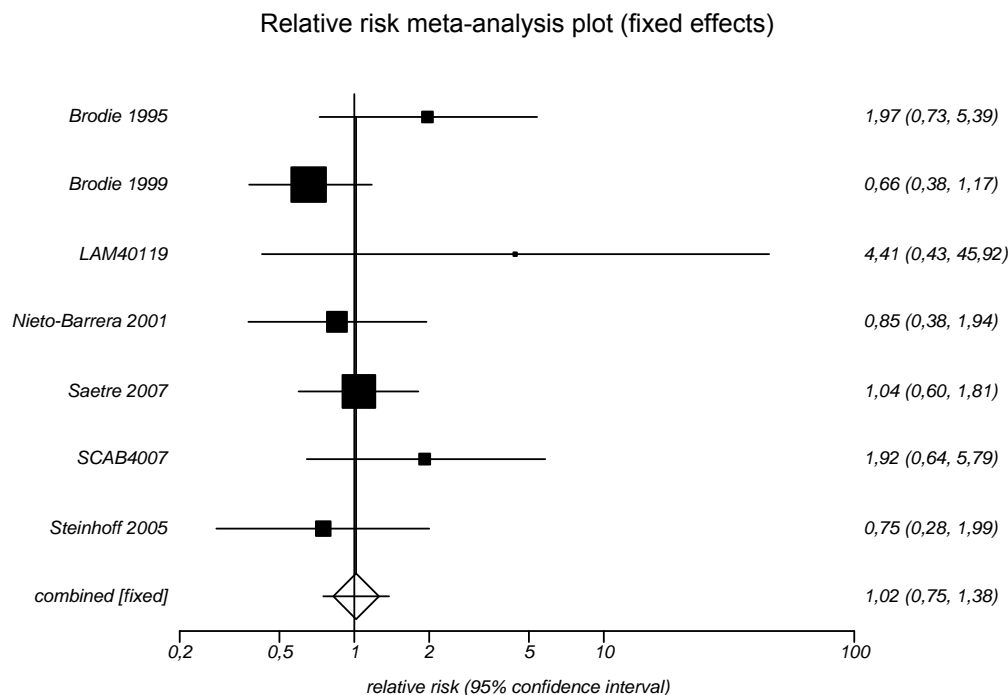


Tabela 27. Ciężkie działania niepożądane dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	
		n/N	%	n/N	%				
Ciężkie działania niepożądane (SAE)	24-52 tyg.	83/1010	8%	59/682	9%	1,02 [0,75; 1,38]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 6,442441(df = 6)P = 0,3755							
GRADE:		wysoki							

7.14. Zmęczenie

W 10 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano występowanie zmęczenia. W pracy Fakhoury 2004 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie ocenione jako związane z leczeniem, w badaniu Steinhoff 2005 – wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, natomiast w badaniu Saetre 2007 zarówno liczbę pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie ogółem, jak również przypadki, które oceniono jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w kumulacji ilościowej wyników uwzględniono częstość występowania zmęczenia ogółem).

W 3 badaniach (SANADa, SCAB4007, Steinhoff 2005) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia na korzyść lamotryginy, natomiast w

pozostałych pracach różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 10 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny (RR=0,56 [0,46; 0,68]). NNT wynosi 13,88 [10,39; 20,88], co oznacza, że stosując u 14 pacjentów lamotryginę zamiast karbamazepiny przez okres od 24 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia zmęczenia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 28, Rysunek 10)

Rysunek 10. Zmęczenie dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

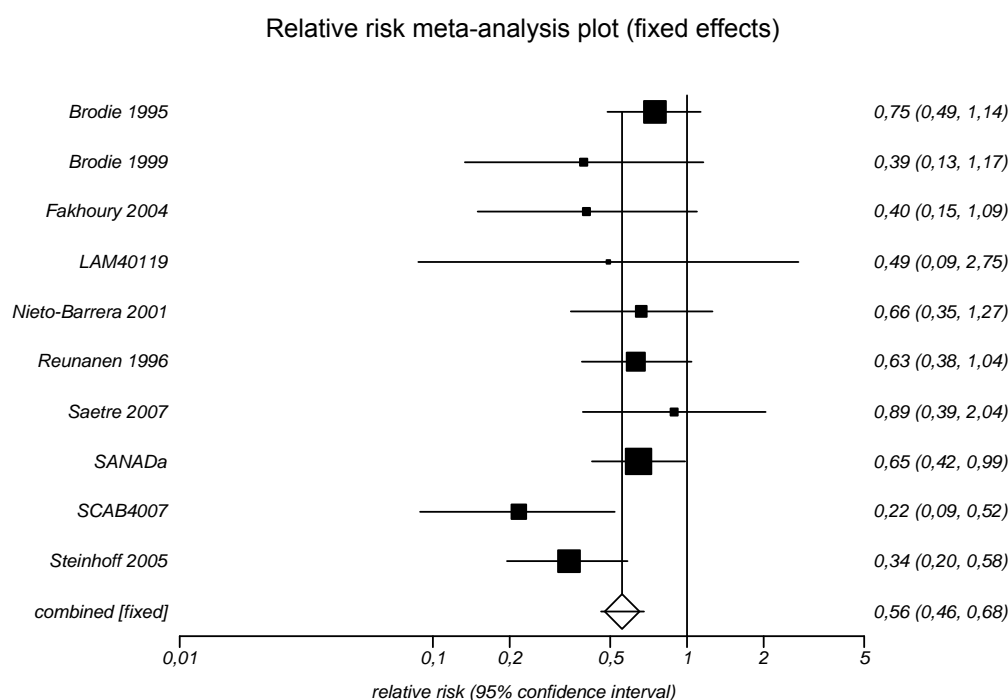


Tabela 28. Zmęczenie dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zmęczenie	od 24 tyg. do 6,6 lat	146/1712	9%	207/1223	17%	0,56 [0,46; 0,68]	-0,07 [-0,10; -0,05]	13,88 [10,39; 20,88]
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 11,661062(df = 9)P = 0,2331 wysoki						

7.15. Ból głowy

W 11 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano występowanie bólu głowy. W pracy Fakhoury 2004 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpił ból głowy oceniony jako związany z leczeniem, w badaniu

Steinhoff 2005 – wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpił ból głowy oceniony jako co najmniej prawdopodobnie związany z leczeniem (w pracy tej podano tylko wyniki w grupie lamotryginy, dlatego niemożliwe było uwzględnienie ich w metaanalizie), natomiast w badaniu Saetre 2007 zarówno liczbę pacjentów, u których wystąpił ból głowy ogółem, jak również przypadki, które oceniono jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w kumulacji ilościowej wyników uwzględniono częstość występowania bólów głowy ogółem).

W 2 badaniach (LAM40119 i Reunanen 1996) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy na korzyść karbamazepiny, natomiast w pozostałych pracach różnice pomiędzy lekami były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 10 badań klinicznych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną dla tego punktu końcowego (RR=1,16 [0,95; 1,41]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 29, Rysunek 11)

Rysunek 11. Ból głowy dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

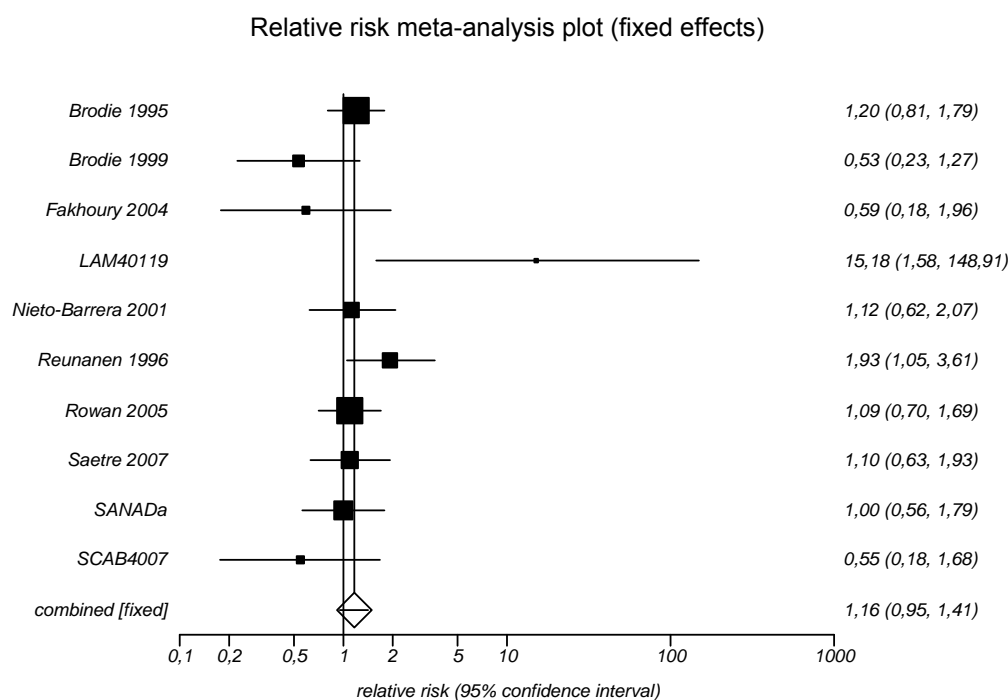


Tabela 29. Ból głowy dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ból głowy	od 24 tyg. do 6,6 lat	219/1807	12%	144/1306	11%	1,16 [0,95; 1,41]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 11,804091(df = 9)P = 0,2246						
GRADE:		wysoki						

7.16. Wysypka skórna

W 11 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano występowanie wysypki skórnej. W pracy Steinhoff 2005 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpił wykwit rumieniowaty oceniony jako co najmniej prawdopodobnie związany z leczeniem, w badaniu Saetre 2007 – zarówno liczbę pacjentów, u których wystąpiła wysypka skórna ogółem, jak również wysypka lub inne reakcje skórne co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w metaanalizie uwzględniono wyniki w odniesieniu do wysypki skórnej ogółem), natomiast w badaniu Rowan 2005 podano liczbę pacjentów, u których wystąpiła wysypka bez względu na stopień nasilenia, jak również poważna wysypka w grupie pacjentów, którzy uczestniczyli w co najmniej jednej wizycie kontrolnej (w kumulacji ilościowej wyników uwzględniono częstość występowania wysypki skórnej o jakimkolwiek stopniu nasilenia).

W 3 badaniach (Brodie 1999, Rowan 2005, SANADa) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki skórnej na korzyść lamotryginy, natomiast w pozostałych pracach różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 11 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny (RR=0,67 [0,48; 0,94]). NNT wynosi 29,38 [16,81; 116,24], co oznacza, że stosując u 30 pacjentów lamotryginę zamiast karbamazepiny przez okres od 24 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia wysypki skórnej. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników włączonych badań, która może wynikać z różnic w definiowaniu i zakresie punktu końcowego pomiędzy pracami. (Tabela 30, Rysunek 12)

W pracy Rowan 2005, w której oceniano dodatkowo częstość występowania poważnej wysypki skórnej, wykazano, że w grupie lamotryginy istotnie statystycznie rzadziej występuje poważna wysypka skórna w porównaniu z grupą karbamazepiny (RR=0,16 [0,02; 0,97]). NNT wynosi 33,76 [14,35; 1364,26], co oznacza, że stosując u 34 pacjentów lamotryginę zamiast karbamazepiny przez okres 52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia poważnej wysypki skórnej. (rozdział 16.2)

Rysunek 12. Wysypka skórna dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

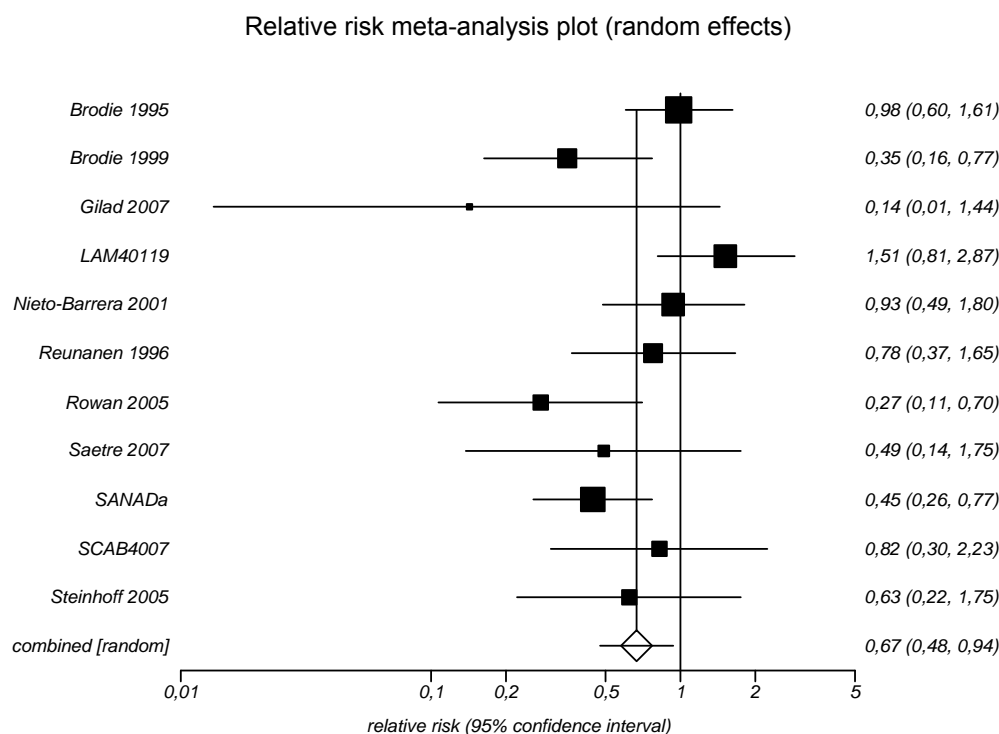


Tabela 30. Wysypka skórna dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	
		n/N	%	n/N	%				
Wysypka skórna	od 24 tyg. do 6,6 lat	142/1829	8%	149/1380	11%	0,67 [0,48; 0,94]	-0,03 [-0,06; -0,01]	29,38 [16,81; 116,24]	
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 18,487797(df = 10)P = 0,0473							
GRADE:		średni							

7.17. Senność

W 9 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano występowanie senności. W badaniu Saetre 2007 przedstawiono zarówno liczbę pacjentów, u których wystąpiła senność ogółem, jak również senność co najmniej prawdopodobnie związana z leczeniem (w metaanalizie uwzględniono wyniki w odniesieniu do senności ogółem), natomiast w pracy Fakhoury 2004 podano wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiła senność oceniona jako związana z leczeniem.

W 6 badaniach klinicznych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia senności na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny, natomiast w pozostałych 3 pracach (badania o stosunkowo małej liczebności próby) różnice te były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 9 badań klinicznych również wykazała znamienne statystycznie

różnice pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny (RR=0,51 [0,37; 0,71]). NNT wynosi 13,73 [9,54; 24,53], co oznacza, że stosując u 14 pacjentów lamotryginę zamiast karbamazepiny przez okres od 24 do 52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia senności. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników włączonych badań, której przyczyn nie udało się jednoznacznie ustalić. (Tabela 31, Rysunek 13)

Rysunek 13. Senność dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

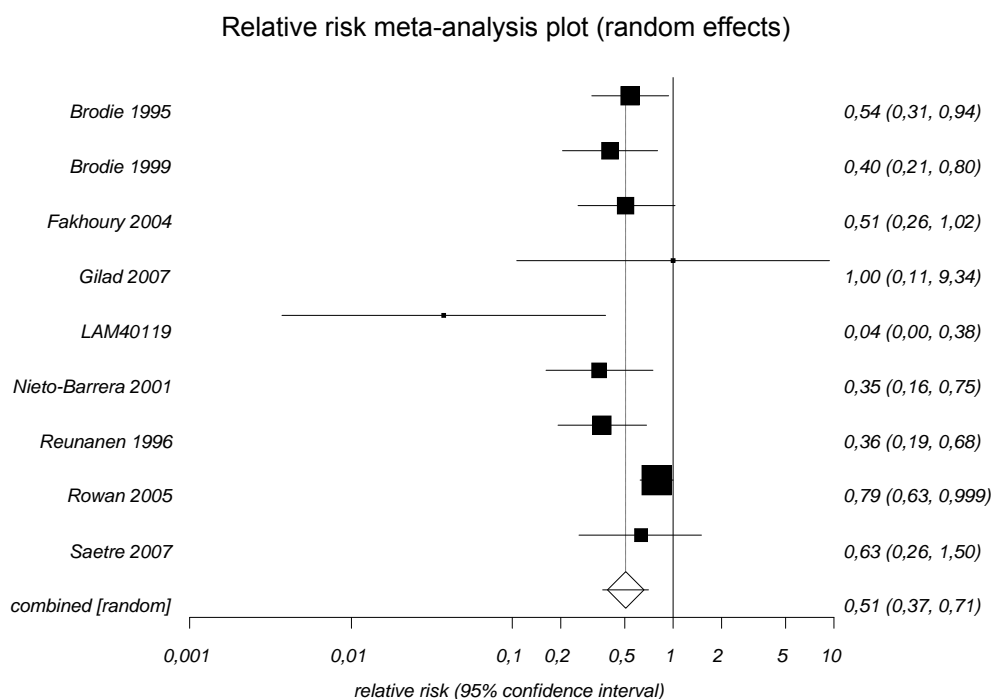


Tabela 31. Senność dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Senność	24-52 tyg.	146/1388	11%	193/890	22%	0,51 [0,37; 0,71]	-0,07 [-0,10; -0,04]	13,73 [9,54; 24,53]
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 15,678531(df = 8)P = 0,0472						
GRADE:		średni						

7.18. Zawroty głowy

W 12 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano występowanie zawrotów głowy. W badaniu Saetre 2007 przedstawiono zarówno liczbę pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy ogółem, jak również zawroty głowy co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w metaanalizie uwzględniono wyniki w odniesieniu do zawrotów głowy ogółem), w pracy Fakhoury 2004 podano wyłącznie liczbę pacjentów, u których

wystąpiły zawroty głowy ocenione jako związane z leczeniem, natomiast w badaniu Steinhoff 2005 wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w pracy tej podano tylko wyniki w grupie lamotryginy, dlatego niemożliwe było uwzględnienie ich w metaanalizie).

W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zawrotów głowy. Kumulacja wyników 11 badań klinicznych również nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego (RR=0,84 [0,69; 1,02]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 32, Rysunek 14)

Rysunek 14. Zawroty głowy dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

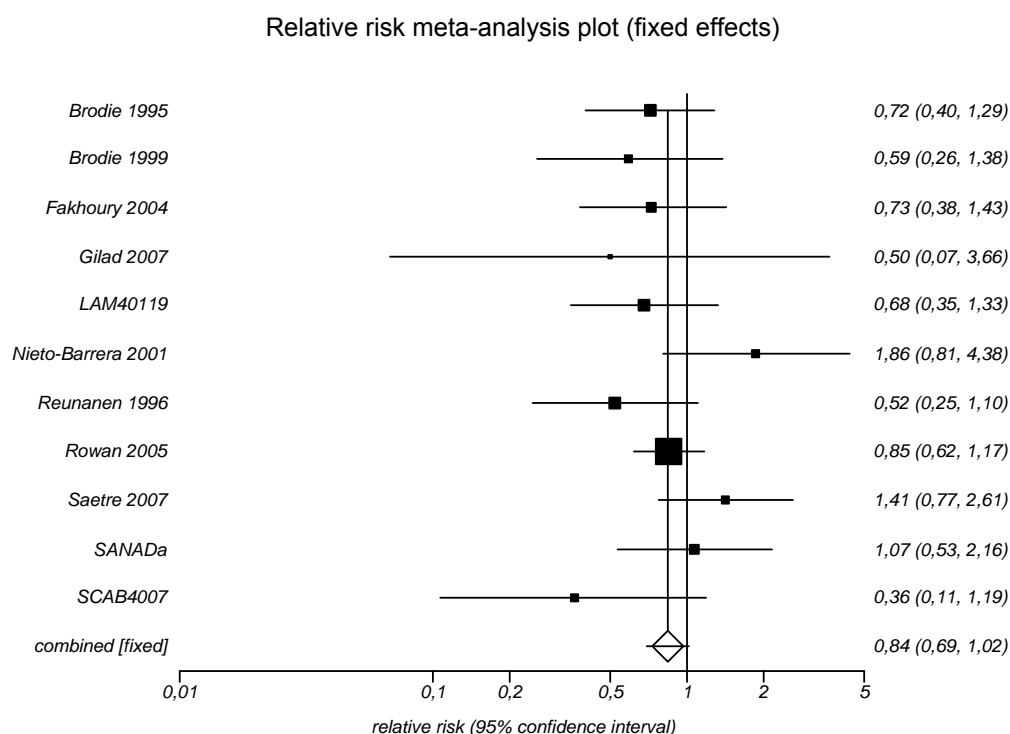


Tabela 32. Zawroty głowy dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zawroty głowy	od 24 tyg. do 6,6 lat	185/1839	10%	165/1338	12%	0,84 [0,69; 1,02]	0,02 [-0,04; 0,003]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 11,253968(df = 10)P = 0,3381						
GRADE:		wysoki						

7.19. Nudności i/lub wymioty

W 8 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano występowanie nudności i/lub wymiotów. W badaniu Saetre 2007 przedstawiono zarówno liczbę pacjentów, u których wystąpiły nudności i/lub wymioty ogółem, jak również nudności i/lub wymioty co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w metaanalizie uwzględniono wyniki w odniesieniu do nudności i/lub wymioty ogółem), w pracy Fakhoury 2004 podano wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiły nudności i/lub wymioty ocenione jako związane z leczeniem, natomiast w badaniu Steinhoff 2005 wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiły nudności i/lub wymioty ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w pracy tej podano tylko wyniki w grupie lamotryginy, dlatego niemożliwe było uwzględnienie ich w metaanalizie).

W jednej pracy (Fakhoury 2004) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności i/lub wymiotów, natomiast w pozostałych badaniach różnice te były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 7 badań klinicznych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną dla tego punktu końcowego (RR=1,07 [0,76; 1,51]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 33, Rysunek 15)

Rysunek 15. Nudności i/lub wymioty dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

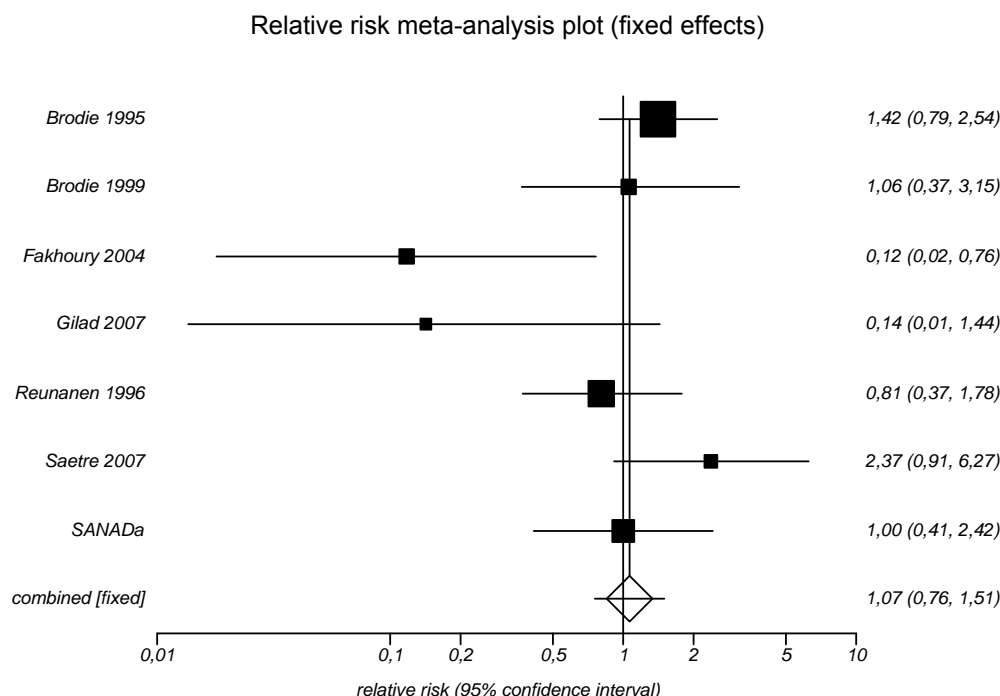


Tabela 33. Nudności i/lub wymioty dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Nudności i/lub wymioty	od 24 tyg. do 6,6 lat	68/1060	6%	50/842	6%	1,07 [0,76; 1,51]	0,00 [-0,02; 0,03]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 9,629429(df = 6)P = 0,1412 wysoki						

7.20. Podwójne widzenie

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano występowanie podwójnego widzenia. W pracy Fakhoury 2004 podano wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpił podwójne widzenie ocenione jako związane z leczeniem.

W jednej pracy (Fakhoury 2004) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia podwójnego widzenia, natomiast w pozostałych 2 badaniach różnice te były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 3 badań klinicznych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną dla tego punktu końcowego (RR=0,53 [0,15; 1,86]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników włączonych badań, która może wynikać z innego definiowania punktu końcowego w poszczególnych pracach. (Tabela 34, Rysunek 16)

Rysunek 16. Podwójne widzenie dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

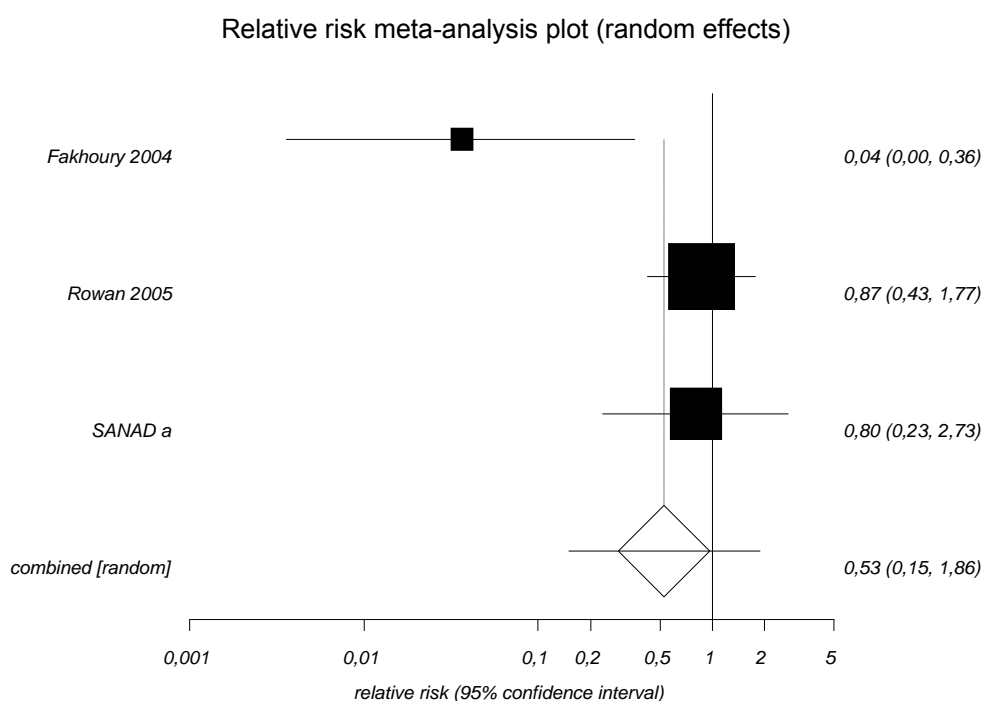


Tabela 34. Podwójne widzenie dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Podwójne widzenie	od 28 tyg. do 6,6 lat	17/659	3%	25/595	4%	0,53 [0,15; 1,86]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 4,909928(df = 2)P = 0,0858 średni						

7.21. Infekcja

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną raportowano występowanie infekcji. W pracy Nieto-Barrera 2001 w żadnej z grup nie odnotowano infekcji, dlatego badanie to wyłączone z kumulacji ilościowej.

W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia infekcji. Kumulacja wyników 3 badań klinicznych również nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego (RR=1,27 [0,79; 2,05]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 35, Rysunek 17)

Rysunek 17. Infekcja dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy

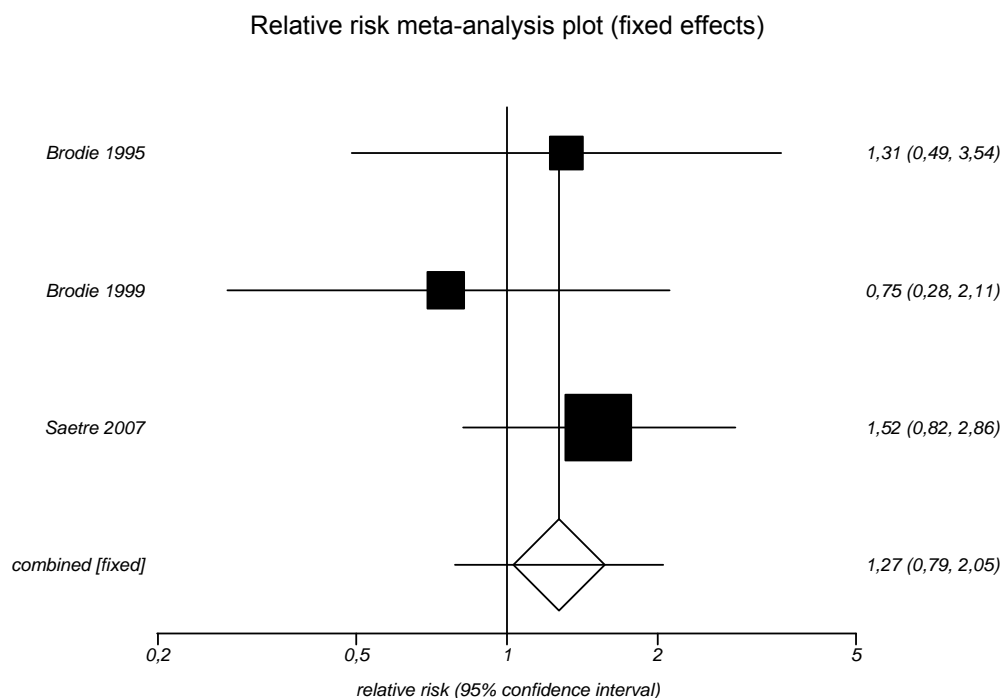


Tabela 35. Infekcja dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		CBZ		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Infekcja	24-48 tyg.	36/326	11%	24/269	9%	1,27 [0,79; 2,05]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 1,243314(df = 2)P = 0,5371 wysoki						

7.22. Pozostałe działania niepożądane

Powyżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa lamotryginy względem karbamazepiny dla działań niepożądanych, które były raportowane w co najmniej 3 badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy. Poniżej opisano natomiast wyniki dla pozostałych działań niepożądanych, które raportowano tylko w jednej lub dwóch z 13 prac dla porównania lamotryginy z karbamazepiną (w przypadku punktów końcowych raportowanych w 2 badaniach odstąpiono od przeprowadzania metaanalizy wyników ze względu na różnice w definiowaniu lub zakresie punktu końcowego).

W zdecydowanej większości prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pozostałych raportowanych w badaniach klinicznych działań niepożądanych.

Istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny stwierdzono odnośnie do częstości występowania:

- zaburzeń menstruacyjnych (Brodie 1995),
- nieostrego widzenia (Fakhoury 2004),
- duszności (LAM40119),
- zaburzeń układu immunologicznego (Saetre 2007),

natomiast lamotrygina w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko:

- bezsenności (Reunanen 1996),
- spadku masy ciała (Rowan 2005),
- niestrawności (Saetre 2007).

Szczegółowe wyniki badań klinicznych dotyczące pozostałych działań niepożądanych zaprezentowano za pomocą parametrów względnych oraz bezwzględnych i zestawiono w formie tabelarycznej w aneksie (rozdział 16.2).

8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania lamotryginy z walproinianem

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa dla porównania lamotryginy z walproinianem wraz z wynikami metaanaliz badań klinicznych dla poszczególnych punktów końcowych oraz wynikami analizy w podgrupach. Szczegółowe wyniki badań klinicznych włączonych do analizy zestawiono w formie tabelarycznej w aneksie (rozdział 16.3).

W ramach analizy w podgrupach przeprowadzonej w ocenie skuteczności leków możliwe było wyodrębnienie wyników w grupie dzieci (≤ 12 lat) oraz młodzieży i dorosłych (> 12 lat) (w żadnym z badań nie wyodrębniono wyników dla osób w wieku ≥ 60 lat), a także chorych nowo zdiagnozowanych lub nieleczonych i pacjentów, którzy wcześniej stosowali leki przeciwpadaczkowe. Wyodrębniono również wyniki w grupie pacjentów z napadami częściowymi, napadami uogólnionymi, a także u osób z napadami nieświadomości. Do analizy w podgrupach włączono wyniki badań klinicznych, które spełniały kryteria włączenia do podstawowej kumulacji ilościowej. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z wyłączeniem wyników największego liczebnie i o najdłuższym okresie obserwacji badania SANADb - pragmatycznej próby klinicznej oceniającej efektywność praktyczną leków.

8.1. Brak napadów padaczkowych

Wyniki dotyczące liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przedstawiono w 6 z 9 włączonych do analizy badaniach klinicznych. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił od 24 do 104 tygodni. W 2 pracach (Fakhoury 2004 i Steinhoff 2005) przedstawiono wyniki dla ostatnich 8 tygodni badania w fazie podtrzymania dawki (dawka ustalona lub możliwość jej dostosowywania w zależności od poziomu kontroli objawów lub występowania AE). W badaniu Coppola 2004 pacjenci byli uznawani za wolnych od napadów padaczkowych, gdy w ciągu co najmniej 1 miesiąca przedwizytą kontrolną (oceny dokonywano na wizytach po 1, 3 i 12 miesiącach) nie obserwowano klinicznej manifestacji nieświadomości oraz na wizycie kontrolnej nie wykryto klinicznie jawnych wyładowań w video-EEG przeprowadzonym w czuwaniu, jak również po hiperwentylacji, a także w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu EEG. W badaniach Biton 2001 i Kwan 2009 podano wyniki dotyczące całego okresu badania (w pracy Biton 2001 dodatkowo w 8-tygodniowej fazie zwiększania dawki), zaś w 2-letnim badaniu Stephen 2007 przedstawiono wyniki dotyczące liczby pacjentów bez napadów padaczkowych przez okres co najmniej 12 miesięcy. W większości prac analizę wyników przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w

badaniu Fakhoury 2004 przeprowadzono analizę zgodną z protokołem (PP). Z uwagi na małą liczbę badań oraz stosunkowo niewielką liczebnie próbę, pomimo zaobserwowanej heterogeniczności w obrębie prezentacji wyników dla analizowanego punktu końcowego, zdecydowano się, że główna kumulacja ilościowa zostanie przeprowadzona dla wszystkich badań klinicznych. Dodatkowo przeanalizowano dostępne w badaniach klinicznych wyniki odnośnie do:

- liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (analiza ITT),
- liczba pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (analiza PP),
- liczba pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w całym okresie badania (niezależnie od rodzaju analizy wyników),
- liczba pacjentów wolnych od napadów w fazie podtrzymania leczenia (niezależnie od rodzaju analizy wyników).

Z badania Fakhoury 2004, w którym pacjenci wcześniej byli nieskutecznie leczeni innymi lekami przeciwpadaczkowymi, uwzględniono wyniki jedynie z 8-tygodniowej fazy, w której lamotrygina i walproinian były stosowane w monoterapii.

Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w grupie walproinianu względem lamotryginy wykazano w badaniu Coppola 2004 w ocenie po 1 miesiącu terapii, jednak w ocenie po 3 i 12 miesiącach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść walproinianu stwierdzono również w pracy Steinhoff 2005, natomiast w pozostałych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

W ilościowej kumulacji wyników 6 badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (RB=1,01 [0,76; 1,34]). (Tabela 36, Rysunek 18) Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której przyczyn można upatrywać w różnicach dotyczących sposobu prezentacji wyników dla ocenianego punktu końcowego oraz populacji w uwzględnionych pracach. Kumulacja ilościowa wyników badań z wyłączeniem pracy Fakhoury 2004 (jedynie badanie, w którym włączono głównie pacjentów z napadami częściowymi, wcześniej nieskutecznie leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi dodatkowo jedynie, w którym zastosowano analizę PP), nie nosi znamion heterogeniczności ($p = 0,1331$).

Niezależnie od przyjętej definicji czy metody analizy danych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą lekami w odniesieniu do liczby pacjentów wolnych od napadów padaczkowych. (Tabela 36)

W analizie w podgrupach wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść walproinianu w podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi. W pozostałych podgrupach nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Do analizy włączano najczęściej jednak pojedyncze prace o stosunkowo niskiej liczbie próbie, szczególnie w podgrupie dzieci (napady nieświadomości), gdzie dostępne są jedynie wyniki jednego badania, w którym uczestniczyło dziewiętnaścioro dzieci w każdej z grup. (Tabela 37)

Rysunek 18. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vsVPA - wynik meataanalizy

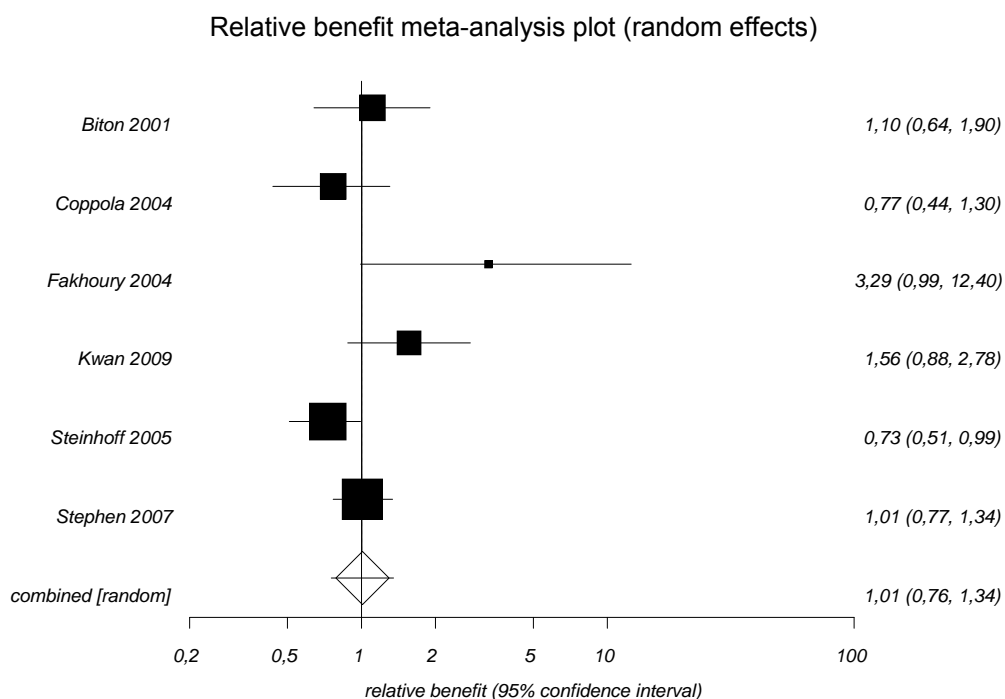


Tabela 36. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Liczba pacjentów wolnych od napadów	24-104 tyg.	136/319	43%	123/293	42%	1,01 [0,76; 1,34]	0,02 [-0,10; 0,14]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 10,845995(df = 5)P = 0,0545 średni						
Liczba pacjentów wolnych od napadów (ITT)	24-104 tyg.	120/268	45%	121/272	44%	0,99 [0,83; 1,19]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 7,053376(df = 4)P = 0,1331 wysoki						
Liczba pacjentów wolnych od napadów (PP)	28 tyg.	16/51	31%	2/21	10%	3,29 [0,99; 12,40]	0,22 [-0,004; 0,38]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		n/d wysoki						

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Liczba pacjentów wolnych od napadów w całym badaniu	32-52 tyg.	36/102	35%	31/112	28%	1,29 [0,87; 1,91]	0,08 [-0,04; 0,20]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 0,717019(df = 1)P = 0,3971 wysoki						
Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie podtrzymania dawki	24-52 tyg.	46/103	45%	40/70	57%	0,91 [0,51; 1,63]	-0,05 [-0,36; 0,27]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 5,701961(df = 2)P = 0,0578 średni						

Tabela 37. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie VPA – n/N	RB [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Typ napadów	Uogólnione	2	30/52	38/49	0,74 [0,56; 0,98]	p = 0,8561
	Nieświadomości	1	10/19	13/19	0,77 [0,44; 1,30]	-
	Częściowe	1	16/51	2/21	3,29 [0,99; 12,40]	-
Wiek	Starsi ≥60 lat	0	-	-	-	-
	Młodzież i dorośli >12 lat	5	126/300	110/274	1,08 [0,77; 1,51]	p=0,0386
	Dzieci ≤12 lat	1	10/19	13/19	0,77 [0,44; 1,30]	-
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	3	84/166	90/160	0,90 [0,73; 1,09]	p = 0,2582
	Leczeni	1	16/51	2/21	3,29 [0,99; 12,40]	-

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

8.2. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych

Wyniki dotyczące uzyskania co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych przedstawiono w dwóch badaniach klinicznych oceniających lamotryginę względem walproinianu (Biton 2001, Fakhoury 2004). W badaniu Fakhoury 2004 uwzględniono wyniki jedynie z 8-tygodniowej fazy, w której lamotrygina i walproinian były stosowane w monoterapii; w pozostałym okresie badania pacjentom włączano lamotryginę lub walproinian do leku wcześniej stosowanego, po którym nie uzyskano wystarczającej kontroli objawów choroby. Z kolei w pracy Biton 2001 zaprezentowano wyniki uzyskane w dwóch okresach, w fazie zwiększania dawki (pierwsze 8 tygodni) oraz fazy podtrzymania dawki (kolejne 24 tygodnie) (wyniki z fazy podtrzymania dawki zostały uwzględnione w metaanalizie). W żadnym badaniu oceniającym analizowany punkt końcowy ani w metaanalizie wyników badań (RB=1,11 [0,83; 1,48]) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (nie stwierdzono także istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań). (Rysunek 19, Tabela 38)

Z uwagi na liczbę badań oceniających analizowany punkt końcowy, odstąpiono od wykonania analizy w podgrupach. W obydwu badaniach uczestniczyła młodzież lub dorośli pacjenci. W badaniu Fakhoury 2004 pacjenci z napadami częściowymi byli wcześniej leczeni, zaś w badaniu Biton 2001 uczestniczyli pacjenci z różnymi typami napadów padaczkowych nowozdiagnozowani lub wcześniej leczeni.

Rysunek 19. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

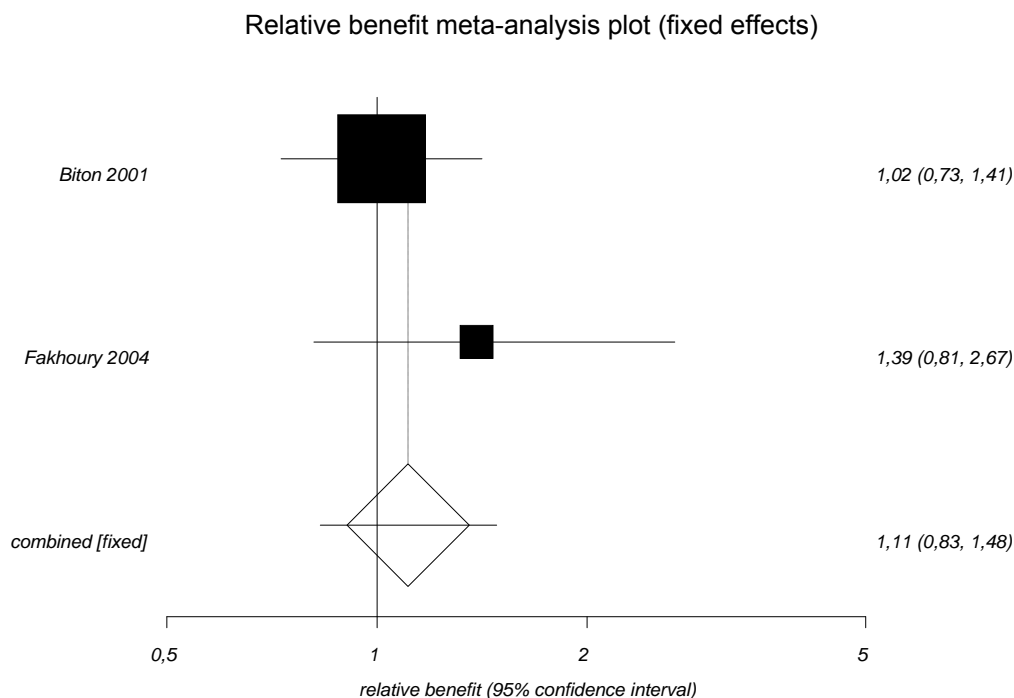


Tabela 38. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RB[95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	28-32 tyg.	61/116	53%	43/89	48%	1,11 [0,83; 1,48]	0,05 [-0,09; 0,19]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran 0,810632(df = 1)P = 0,3679						
GRADE:		wysoki						

8.3. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych

We wszystkich 9 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem podano informację o liczbie pacjentów utraconych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu Coppola 2004 nie stwierdzono utraty z powodu działań

niepożądanych w żadnej z grup, z tego powodu badanie to nie zostało uwzględnione w kumulacji ilościowej wyników. W jednej z prac (Gilliam 1998) stwierdzono znamienne statystycznie niższy odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych w grupie walproinianu w porównaniu z lamotryginą. W badaniu tym uczestniczyli pacjenci z napadami częściowymi, którzy zostali przełączeni na lamotryginę lub walproinian po wcześniejszej nieskutecznej terapii innymi lekami przeciwpadaczkowymi (istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu zaobserwowano w fazie zmiany terapii (leczenie skojarzone) oraz w całym okresie badania, natomiast w fazie monoterapii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami). Z kolei w innej pracy (Stephen 2007) wykazano zmniejszenie ryzyka utraty pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie lamotryginy względem walproinianu. W pozostałych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego.

Kumulacja wyników włączonych do analizy badań klinicznych wykazała, że ryzyko utraty pacjenta z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych jest istotnie statystycznie niższe w grupie lamotryginy w porównaniu do grupy walproinianu ($RR=0,77$ [0,61; 0,96]). NNT wynosi 23,70 [12,75; 168,15], co oznacza, że stosując u 24 pacjentów lamotryginę zamiast walproinianu przez okres od 20 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 39, Rysunek 20).

Uwzględniając w metaanalizie wyniki jedynie z fazy monoterapii badania Gilliam 1998 (w pracy Fakhoury 2004, w której również w początkowym okresie badania stosowano leki w terapii skojarzonej, takie dane nie są dostępne) otrzymano również istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy ($RR=0,71$ [0,56; 0,90]), a wartość NNT wynosiła 19,37 [11,52; 60,80]. Przeprowadzona analiza w warstwach wykazała również istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem walproinianu w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych lub nowo zdiagnozowanych, natomiast w pozostałych podgrupach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co może wynikać częściowo z niższej liczebności próby w tych podgrupach. (Tabela 40)

Wykluczając z kumulacji ilościowej wyniki badania SANADb, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych ($RR=0,81$ [0,62; 1,06]). Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest wysoki z tendencją do wyższej efektywności praktycznej. (Tabela 40)

Rysunek 20. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs VPA - wynik meataanalizy

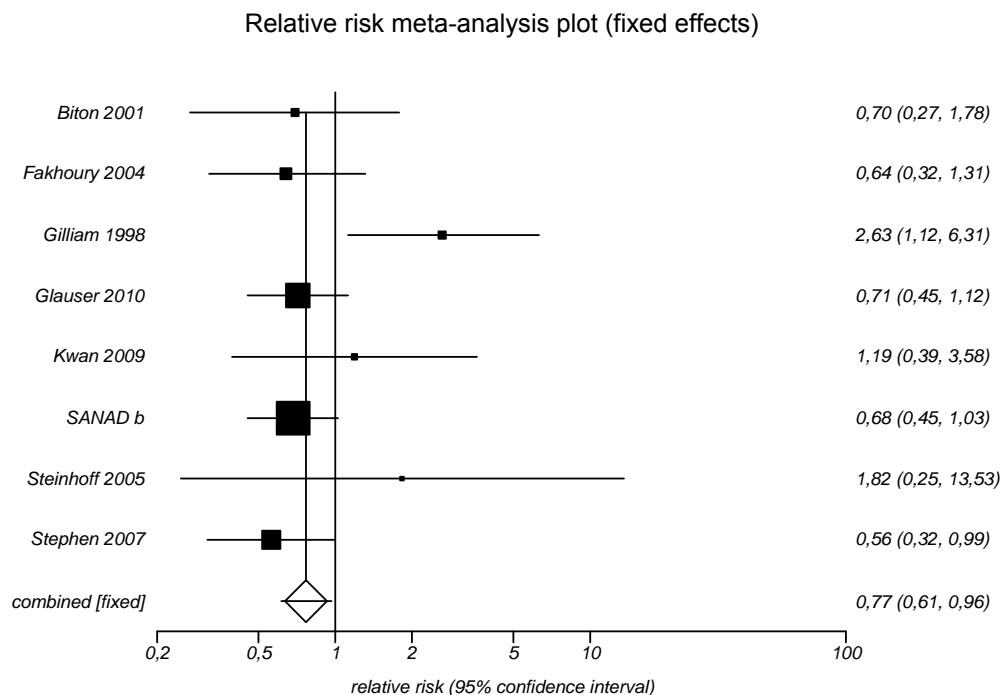


Tabela 39. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Utrata z powodu wystąpienia AE	od 20 tyg. do 6,6 lat	114/813	14%	140/770	18%	0,77 [0,61; 0,96]	-0,04 [-0,08; -0,01]	23,70 [12,75; 168,15]
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 10,169111(df = 7)P = 0,1792 wysoki						

Tabela 40. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie VPA – n/N	RR [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Typ napadów	Uogólnione	2	27/179	36/176	0,75 [0,48; 1,17]	p = 0,4435
	Nieświadomości	1	25/146	35/146	0,71 [0,45; 1,12]	-
	Częściowe	2	29/181	17/133	1,27 [0,32; 5,09]	p = 0,0151
Wiek	Starsi ≥60 lat	0	-	-	-	-
	Młodzież i dorośli >12 lat	6	57/430	58/386	0,92 [0,54; 1,56]	p=0,0868
	Dzieci ≤12 lat	1	25/146	35/146	0,71 [0,45; 1,12]	-
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	3	42/293	62/287	0,67 [0,47; 0,95]	p = 0,5702
	Leczeni	2	29/181	17/133	1,27 [0,32; 5,09]	p = 0,0151

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie VPA – n/N	RR [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Metodyka badań	Z wyłączeniem SANADb	7	82/576	93/532	0,81 [0,62; 1,06]	p = 0,1298

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

8.4. Utrata z powodu braku skuteczności

W 8 z 9 włączonych do analizy badań klinicznych porównujących lamotryginę z walproinianem podano informację o liczbie pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności - niewystarczającej kontroli napadów padaczkowych. W pracy Biton 2001 w żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono utraty z tej przyczyny, dlatego badanie to zostało wyłączone z kumulacji ilościowej wyników. Z pracy Gilliam 1998 w metaanalizie uwzględniono wyniki z całego okresu badania, w tym fazy badania, w której stosowano terapię skojarzoną (w publikacji dostępne były tylko takie wyniki). W 2 największych badaniach (Glauser 2010, SANADb) stwierdzono znamienne statystycznie mniejsze ryzyko utraty z powodu nieskuteczności terapii w grupie walproinianu względem lamotryginy, zaś w pozostałych pracach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 7 badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia (RR=1,71 [0,95; 3,10]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 41, Rysunek 21). Oceniasię, że przyczyn heterogeniczności można upatrywać w różnicach pomiędzy badaniami w odniesieniu do typu napadów padaczkowych. Analiza w podgrupach (Tabela 42) wykazała brak heterogeniczności wyników badań przeprowadzonych w grupie pacjentów z napadami uogólnionymi oraz napadami nieświadomości, wykazując jednocześnie istotne statystycznie różnice wyników w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności na korzyść walproinianu w porównaniu z lamotryginą w obydwu tych podgrupach. Istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu stwierdzono również w podgrupie dzieci (do analizy zostały włączone te same badania kliniczne, które uwzględnione były w podgrupie pacjentów z napadami nieświadomości). W podgrupie pacjentów z napadami częściowymi, pacjentów wcześniej leczonych albo chorych nowo zdiagnozowanych lub nieleczonych, a także w podgrupie chorych powyżej 12 roku życia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem. (Tabela 42)

Wykluczając z kumulacji ilościowej wyniki badania SANADb, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do utraty z powodu braku skuteczności (RR=1,71 [0,71; 4,12]). Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla

tego punktu końcowego jest stosunkowo wysoki. W badaniu SANADb wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść walproinianu, jednak wartości ryzyka względnego są zbliżone (RR=1,61 vsRR=1,71) (Tabela 42)

Rysunek 21. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs VPA - wynik meataanalizy

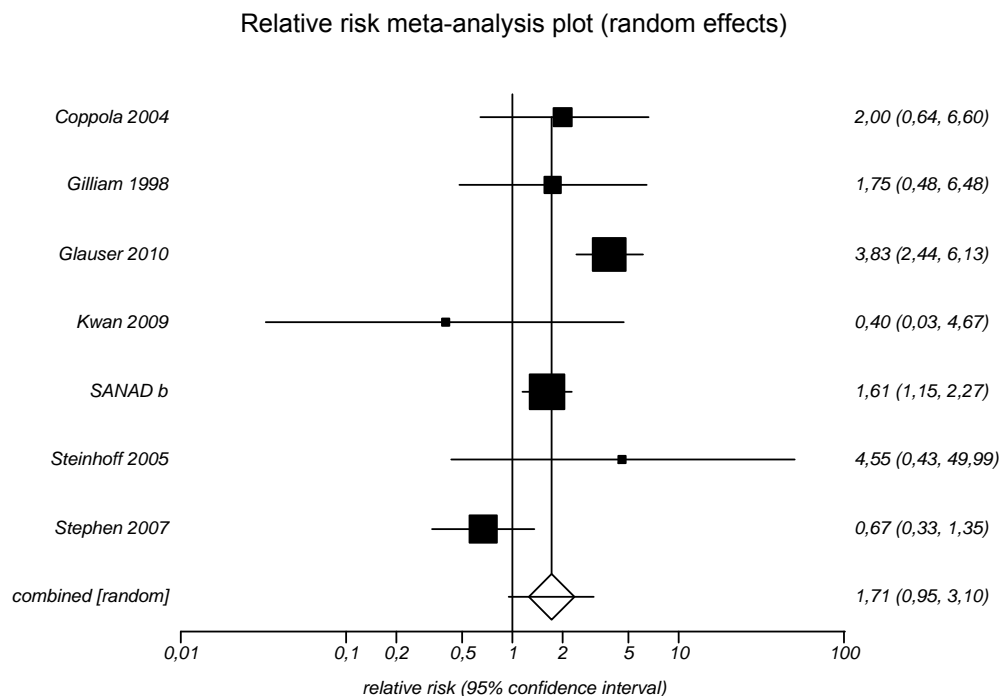


Tabela 41. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Utrata z powodu braku skuteczności	od 20 tyg. do 6,6 lat	160/662	24%	83/669	12%	1,71 [0,95; 3,10]	0,08 [-0,02; 0,19]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 18,997773(df = 6)P = 0,0042 średni						

Tabela 42. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie VPA – n/N	RR [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Typ napadów	Uogólnione	3	77/198	21/195	3,60 [2,34; 5,52]	p = 0,6163
	Nieświadomości	2	75/165	21/165	3,57 [2,31; 5,51]	p = 0,3321
	Częściowe	1	5/76	3/80	1,75 [0,48; 6,48]	-
Wiek	Starsi ≥60 lat	0	-	-	-	-
	Młodzież i dorośli >12 lat	4	19/261	21/266	0,90 [0,50; 1,63]	p=0,4065
	Dzieci ≤12 lat	2	75/165	21/165	3,57 [2,31; 5,51]	p = 0,3321

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie VPA – n/N	RR [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	4	88/312	37/306	1,92 [0,63; 5,84]	p = 0,0011
	Leczeni	1	5/76	3/80	1,75 [0,48; 6,48]	-
Metodyka badań	Z wyłączeniem SANADb	6	94/426	42/431	1,71 [0,71; 4,12]	p = 0,0038

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

8.5. Niepowodzenie leczenia

We wszystkich 9 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem podano informację o liczbie pacjentów z niepowodzeniem terapii definiowanym jako utrata badania z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności -niewystarczającej kontroli napadów w padaczkowych. W pracy Fakhoury 2004 podano jedynie wyniki dotyczące liczby pacjentów utraconych z badania z powodu wystąpienia działań nieporządných, zaś w badaniu Biton 2001 nie stwierdzono utraty z powodu braku skuteczności terapii w żadnej z grup. W 2 pracach (Gilliam 1998 i Glauser 2010) stwierdzono znamienne statystycznie niższy odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia w grupie walproinianu w porównaniu z grupą lamotryginy, zaś w jednej (Stephen 2007) ryzyko niepowodzenia terapii było istotnie statystycznie niższe w grupie lamotryginy względem grupy walproinianu. W przypadku pozostałych 6 badań, w tym największego i o najdłuższym okresie obserwacji badania SANADb, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Kumulacja wyników 9 włączonych do analizy badań klinicznych wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub niewystarczającej kontroli napadów padaczkowych (RR=1,15 [0,80; 1,64]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 43, Rysunek 22). Oceniasię, że przyczyn heterogeniczności można upatrywać w różnicach pomiędzy badaniami w odniesieniu do typu napadów padaczkowych. Analiza w podgrupach (Tabela 44) wykazała brak heterogeniczności wyników w obrębie badań, w których uczestniczyli pacjenci z napadami uogólnionymi oraz napadami nieświadomości, wykazując jednocześnie istotne statystycznie różnice wyników w odniesieniu do ryzyka niepowodzenia leczenia na korzyść walproinianu w porównaniu z lamotryginą w obydwu tych podgrupach. Istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu stwierdzono również w podgrupie dzieci (do analizy zostały włączone te same badania kliniczne, które uwzględnione były w podgrupie pacjentów z napadami nieświadomości). W podgrupie pacjentów z napadami częściowymi, pacjentów wcześniej leczonych albo chorych nowo zdiagnozowanych lub nieleczonych, a także w podgrupie chorych powyżej 12 roku

życia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem. (Tabela 44)

Wykluczając z kumulacji ilościowej wyniki badania SANADb, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do niepowodzenia leczenia (RR=1,17 [0,71; 1,92]). Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla tego punktu końcowego jest wysoki z tendencją do wyższej efektywności praktycznej. (Tabela 44)

Rysunek 22. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

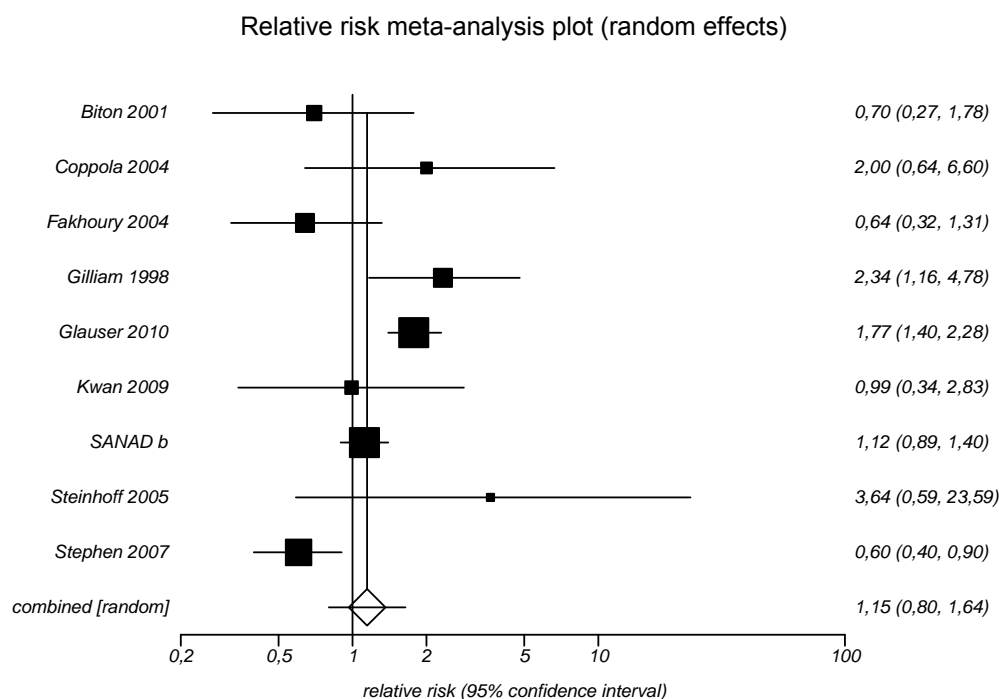


Tabela 43. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Utrata z powodu wystąpienia AE lub braku skuteczności	od 20 tyg. do 6,6 lat	274/832	33%	223/789	28%	1,15 [0,80; 1,64]	0,05 [-0,05; 0,14]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 29,947584(df = 8)P = 0,0002 średni						

Tabela 44. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie VPA – n/N	RR [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Typ napadów	Uogólnione	3	104/198	57/195	1,82 [1,43; 2,32]	p = 0,7912
	Nieświadomości	2	100/165	56/165	1,79 [1,40 2,28]	p = 0,8506
	Częściowe	2	34/181	20/133	1,23 [0,34; 4,36]	p = 0,0126

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie VPA – n/N	RR [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Wiek	Starsi ≥60 lat	0	-	-	-	-
	Młodzież i dorośli >12 lat	6	75/430	78/386	0,96 [0,56;1,66]	p = 0,0241
	Dzieci ≤12 lat	2	100/165	56/165	1,79 [1,40 2,28]	p = 0,8506
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	4	130/312	99/306	1,36 [0,60; 3,06]	p = 0,0001
	Leczeni	2	34/181	20/133	1,23 [0,34; 4,36]	p = 0,0126
Metodyka badań	Z wyłączeniem SANADb	8	175/595	134/551	1,17 [0,71; 1,92]	p =0,001

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

8.6. Ukończenie badania

We wszystkich 9 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem podano informację o liczbie pacjentów, którzy ukończyli badanie (*Retention Rate*). W jednej z prac (Gilliam 1998) stwierdzono znamienne statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w grupie lamotryginy w porównaniu z grupą walproinianu pomimo, iż wykazano w tym badaniu wyższe ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie lamotryginy. Z kolei w pracy Glauser 2010 stwierdzono wyższe prawdopodobieństwo ukończenia badania w grupie walproinianu względem grupy lamotryginy. W pozostałych 7 badaniach, w tym największym i o najdłuższym okresie obserwacji badaniu SANADb, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do prawdopodobieństwa ukończenia badania. Wyniki prac Fakhoury 2004 i Gilliam 1998 dotyczą również okresu, w którym stosowano terapię skojarzoną lamotryginy lub walproinianu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Kumulacja wyników 9 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą z walproinianem w odniesieniu do prawdopodobieństwa ukończenia badania (RB=1,04 [0,86; 1,26]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, jednak nie udało się odnaleźć przyczyn heterogeniczności. (Tabela 45, Rysunek 23). Przeprowadzona analiza w warstwach również nie wykazała istotnych statystycznie różnic w żadnej z analizowanych podgrup (Tabela 46).

Wykluczając z kumulacji ilościowej wyniki badania SANADb, również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do ukończenia badania (RB=1,03 [0,82; 1,28]). Ocenia się, iż stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej leku dla

tego punktu końcowego jest stosunkowo wysoki z tendencją do wyższej efektywności praktycznej.(Tabela 46)

Rysunek 23. Ukończenie badania dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

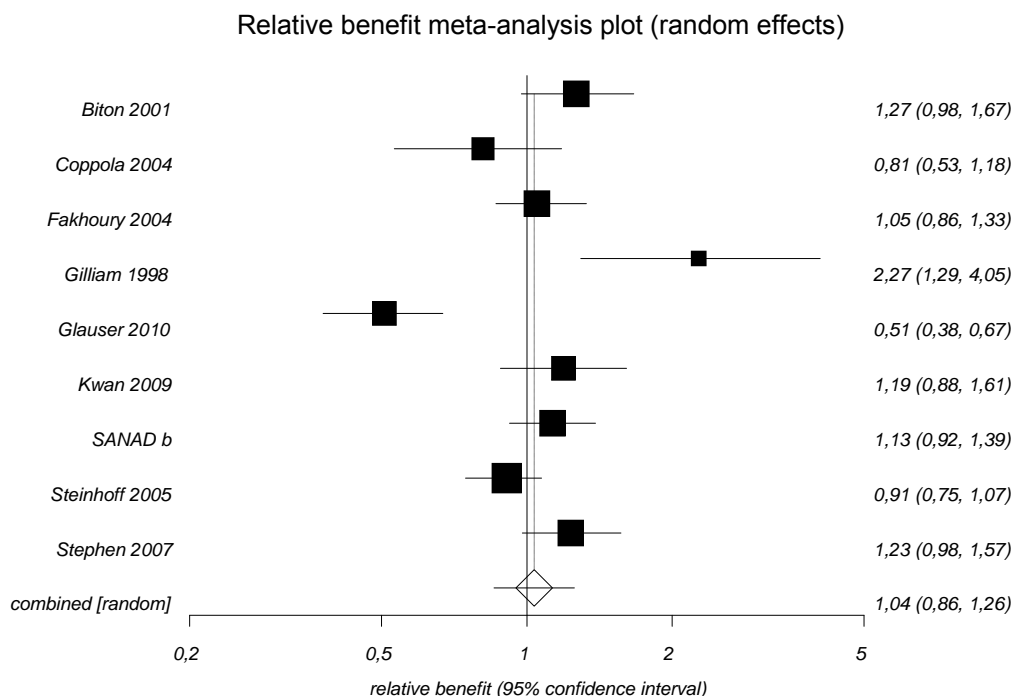


Tabela 45. Ukończenie badania dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie	od 20 tyg. do 6,6 lat	444/832	53%	399/789	51%	1,04 [0,86; 1,26]	0,02 [-0,10; 0,13]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 41,807203(df = 8)P < 0,0001						
GRADE:		średni						

Tabela 46. Ukończenie badania dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie VPA – n/N	RB [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Typ napadów	Uogólnione	3	85/198	130/195	0,72 [0,42; 1,26]	p < 0,0001
	Nieświadomości	2	56/165	101/165	0,63 [0,39; 1,04]	p = 0,0307
	Częściowe	2	105/181	50/133	1,48 [0,64; 3,42]	p = 0,0063
Wiek	Starsi ≥60 lat	0	-	-	-	-
	Młodzież i dorośli >12 lat	6	279/430	201/386	1,18 [0,96; 1,45]	p = 0,0007
	Dzieci ≤12 lat	2	56/165	101/165	0,63 [0,39; 1,04]	p = 0,0307
Status terapeutyczny	Nowo zdiagnozowani lub nieleczeni	4	156/312	186/306	0,83 [0,59; 1,18]	p < 0,0001
	Leczeni	2	105/181	50/133	1,48 [0,64; 3,42]	p = 0,0063

Kategoria#	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie LTG – n/N	Liczba pacjentów w grupie VPA – n/N	RB [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności
Metodyka badań	Z wyłączeniem SANADb	8	335/595	302/551	1,03 [0,82; 1,28]	p < 0,0001

- analiza w możliwych do wyodrębnienia podgrupach określonych w PICO (rozdział 4.2)

8.7. Czas do niepowodzenia leczenia

Ocenę czasu do niepowodzenia leczenia przedstawiono w 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy.

W pracy SANADb o okresie interwencji wynoszącym do 6,6 lat (mediana 3,5 lat)nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do czasu do wystąpienia niepowodzenia w leczeniu w grupie wszystkich pacjentów (HR=1,25 [0,94; 1,68], jednakże analiza w podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi wykazała, że walproinian istotnie statystycznie wydłuża czas do niepowodzenia leczenia w porównaniu do lamotryginy (HR=1,55 [1,07; 2,24]). Analiza w podgrupie pacjentów z napadami częściowymi oraz z chorych z napadami niesklasyfikowanymi nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. Ponadto w badaniu tym stwierdzono, że walproinian w porównaniu z lamotryginąistotnie statystycznie wydłuża czas do niepowodzenia leczenia z powodu braku skuteczności leczenia (HR=1,95 [1,28; 2,98]). W odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (HR=0,72 [0,46, 1,14]. (Tabela 47)

W 3 badaniach (Biton 2001, Fakhoury 2004, Gilliam 1998) podano informacje na temat liczby dni do niepowodzenia leczenia. Z uwagi na sposób prezentacji wyników (średnia, mediana), niemożliwe było przeprowadzenie kumulacji ilościowej wyników. Tylko w jednej z 3 prac (Gilliam 1998) stwierdzono, że mediana liczby dni do niepowodzenia terapii była znamienne statystycznie dłuższa w grupie lamotryginy w porównaniu z grupą walproinianu. W pracy tej uczestniczyli pacjenci w napadami częściowymi (u 42% występowały napady częściowe wtórnie uogólnione), którzy byli przełączeni na monoterapię lamotryginą lub walproinianem po wcześniejszej nieskutecznej monoterapii karbamazepiną lub fenytoiną. W pracy Fakhoury 2004, w której uczestniczyli również pacjenci z napadami częściowymi (u 31% występowały napady częściowe wtórnie uogólnione) wcześniej leczeni innymi lekami przeciwpadaczkowymi, mediana liczby dni do niepowodzenia leczenia w obu grupach, lamotryginy i walproinianu, były zbliżone (197 i 194 dni odpowiednio). Z kolei w pracy Biton 2001 zaobserwowano, że średnia liczba dni do niepowodzenia leczenia oraz niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była wyższa w grupie lamotryginy, aczkolwiek nie podano, czy różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie lub poziom istotności

statystycznej różnic pomiędzy grupami wynosił $p=0,05$. Obliczenia przeprowadzane na potrzeby niniejszej pracy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby dni do niepowodzenia leczenia (MD=20,00 [-3,82; 43,82]), zaś w przypadku liczby dni do niepowodzenia leczenia z powodu działań niepożądanych uzyskano wyniki wskazujące na istotną statystycznie przewagę lamotryginy względem walproinianu (MD=24,00 [3,68; 44,32]). (Tabela 48)

Tabela 47. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LTG vs VPA (HR)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	Typ napadów	Typ analizy	Liczba pacjentów w grupie LTG	Liczba pacjentów w grupie VPA	HR [95% CI]
SANADb	Czas do niepowodzenia leczenia z powodu AE lub ISC	do 6,6 lat (mediana 3,5 lata)	wszystkie	ITT	233	234	1,25 [0,94; 1,68]
			uogólnione		141	152	1,55 [1,07; 2,24]
			częściowe / inne		bd	bd	0,70 [0,28; 1,73]
			niesklasyfikowane		bd	bd	0,88 [0,49; 1,58]
	Czas do niepowodzenia leczenia z powodu AE		wszystkie		233	234	0,72 [0,46; 1,14]
	Czas do niepowodzenia leczenia z powodu ISC		wszystkie		233	234	1,95 [1,28; 2,98]

Tabela 48. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LTG vs VPA (średnia i mediana)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		Wartość p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Biton 2001	Liczba dni do niepowodzenia leczenia	32tyg.	65	191 (62)	68	171 (77)	0,05
	Liczba dni do niepowodzenia leczenia z powodu AE		65	103 (70)	68	79 (48)	bd
Fakhoury 2004	Liczba dni do niepowodzenia leczenia	28 tyg.	105	197,0*	53	194,0*	NS
Gilliam 1998	Liczba dni do niepowodzenia leczenia	20 tyg.	76	>168*	80	57*	0,001

* - mediana

8.8. Czas do remisji napadów padaczkowych

Ocenę czasu do remisji napadów padaczkowych przedstawiono tylko w jednym badaniu klinicznym (SANADb). W pracy tej w okresie leczenia wynoszącym do 6,6 lat (mediana 3,5 lata) stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu względem lamotryginy w odniesieniu do czasu do osiągnięcia 12-miesięcznej (HR=0,76 [0,62; 0,94]) i 24-miesięcznej remisji napadów

padaczkowych (HR=0,70 [0,54; 0,91]). Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami uzyskano niezależnie od typu analizy (zgodnej z intencją leczenia i zgodnej z protokołem). W analizie w podgrupach ze względu na typ napadów padaczkowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku podgrupy pacjentów z napadami częściowymi i napadami niesklasyfikowanymi, natomiast w podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu w porównaniu z lamotryginą. (Tabela 49)

Tabela 49. Czas do remisji napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	Typ napadów	Typ analizy	Liczba pacjentów w grupie LTG	Liczba pacjentów w grupie VPA	HR [95% CI]
SANADb	Czas do osiągnięcia 12-mies. remisji napadów padaczkowych	do 6,6 lat (mediana 3,5 lata)	wszystkie	ITT	231	232	0,76 [0,62; 0,94]
			uogólnione	ITT	141	152	0,68 [0,53; 0,89]
			częściowe / inne	ITT	bd	bd	0,81 [0,38; 1,73]
			niesklasyfikowane	ITT	bd	bd	0,91 [0,60; 1,40]
	Czas do osiągnięcia 24-mies. remisji napadów padaczkowych		wszystkie	PP	227	226	0,76 [0,60; 0,95]
			wszystkie	ITT	231	232	0,70 [0,54; 0,91]
			uogólnione	ITT	bd	bd	0,60 [0,43; 0,83]
			częściowe / inne	ITT	bd	bd	1,36 [0,42; 4,46]
			niesklasyfikowane	ITT	bd	bd	0,79 [0,47; 1,32]
			wszystkie	PP	227	226	0,69 [0,51; 0,93]

8.9. Czas do pierwszego napadu padaczkowego

Wyniki dotyczące czasu do pierwszego napadu padaczkowego przedstawiono w 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy.

W badaniu SANADb o okresie interwencji wynoszącym do 6,6 lat (mediana 3,5 lat) zarówno w analizie wyników ITT, jak również analizie PP stwierdzono, że walproinian w porównaniu z lamotryginą istotnie statystycznie wydłuża czas do pierwszego napadu padaczkowego (HR=1,41 [1,14; 1,75] i HR= 1,34 [1,07; 1,68], odpowiednio). Analiza w podgrupach ze względu na typ napadów padaczkowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic w przypadku podgrupy pacjentów z napadami częściowymi i napadami niesklasyfikowanymi, natomiast w podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu. (Tabela 50)

W 2 badaniach (Biton 2001, Fakhoury 2004) zaprezentowano wyniki dotyczące liczby dni do pierwszego napadu padaczkowego, zaś w jednej pracy (Coppola 2004) przedstawiono wyniki dotyczące liczby miesięcy bez napadów padaczkowych w grupie chorych bez napadów padaczkowych podczas wizyty kontrolnej po 12 miesiącach leczenia. W badaniu Fakhoury 2004 mediana liczby dni

do pierwszego napadu padaczkowego była nieco wyższa w grupie lamotryginy, aczkolwiek zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (należy pamiętać, że w tym badaniu przez 20 pierwszych tygodni pacjenci stosowali terapię skojarzoną). Z kolei w pracy Biton 2001 średnia liczby dni do pierwszego napadu padaczkowego wynosiła 87 dni w grupie lamotryginy i 103 dni w grupie walproinianu; zaobserwowana różnica była nieistotna statystycznie (MD=-16,0 [-38,8; 6,8]). W badaniu Coppola 2004 średnia liczba miesięcy bez napadów padaczkowych była o 1,6 miesiąca dłuższa w grupie walproinianu (zakres liczby miesięcy taki sam w obydwu grupach), aczkolwiek obliczenia wykonane na potrzeby niniejszej analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą lamotryginy a grupą walproinianu w odniesieniu do tego punktu końcowego (MD=-1,6 [-3,4; 0,2]). (Tabela 51)

Tabela 50. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LTG vs VPA (HR)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	Typ napadów	Typ analizy	Liczba pacjentów w grupie LTG	Liczba pacjentów w grupie VPA	HR [95% CI]
SANADb	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	do 6,6 lat (mediana 3,5 lata)	wszystkie	ITT	231	232	1,41 [1,14; 1,75]
			uogólnione	ITT	141	152	1,69 [1,29; 2,22]
			częściowe / inne	ITT	bd	bd	1,37 [0,71; 2,66]
			niesklasyfikowane	ITT	bd	bd	1,05 [0,65; 1,69]
			wszystkie	PP	227	226	1,34 [1,07; 1,68]

Tabela 51. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LTG vs VPA (średnia/mediana liczba dni)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Biton 2001	Liczba dni do pierwszego napadu padaczkowego	32 tyg.	32	87 (33)	17	103 (48)	bd
Coppola 2004	Liczba miesięcy bez napadów padaczkowych w grupie pacjentów bez napadów podczas wizyty po 12 mies.	52 tyg.	10	8,9 (8-11)#	13	10,5 (8-11)#	bd
Fakhoury 2004	Liczba dni do pierwszego napadu padaczkowego	28 tyg.	105	8,0*	53	7,0*	0,56

*- mediana, # - średnia (zakres)

8.10. Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano w 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem (Biton 2001 i SANADb). W badaniu Biton 2001 do oceny jakości życia zastosowano następujące narzędzia: *Quality of Life in Epilepsy-89* (QOLIE-89), *Beck Depression Inventory* (BDI), *Cornell Dysthymia Rating Scale: Self-Report* (CDRS:SR) oraz *Profile*

of Mood States (POMS), natomiast w pracy SANADb do oceny jakości życia zastosowano skalę *Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life (NEWQOL)* oraz *Global Quality of Life (GQOL)*, a także *EuroQol-5D (EQ-5D)* i *Adverse Events Profile (AEP)*.

8.10.1. Opis zastosowanych w badaniach narzędzi oceny jakości życia

QOLIE-89 (*Quality of Life in Epilepsy-89*) jest narzędziem badającym jakość życia pacjentów chorujących na padaczkę. Zawiera formularz SF-36 *Health Survey* oraz elementy specyficzne dla padaczki, by móc kompleksowo ocenić dobrostan (*well-being*) chorych z padaczką. Kwestionariusz składa się z 89 pytań oceniających 17 wymiarów związanych ze zdrowiem (17 podskal): jakość życia ogółem (2 punkty), dobrostan emocjonalny (5 punktów), ograniczenie ról społecznych w związku z zaburzeniami emocjonalnymi (5 punktów), wsparcie społeczne (4 punkty), izolacja społeczna (2 punkty), energia/zmęczenie (4 punkty), lęk związany z napadami (5 punktów), działanie leków (3 punkty), zniechęcenie do zdrowia (2 punkty), praca/prowadzenie pojazdów/funkcja społeczna (11 punktów), uwaga/koncentracja (9 punktów), język (5 punktów), pamięć (6 punktów), sprawność fizyczna (10 punktów), ból (2 punkty), ograniczenie ról w związku z zaburzeniami sprawności fizycznej (5 punktów), postrzeganie zdrowia (6 punktów). QOLIE-89 zawiera ponadto pytanie dotyczące zmiany stanu zdrowia na przestrzeni ostatniego roku, ogólnego stanu zdrowia i zadowolenia z relacji seksualnych. Kwestionariusz oceniono jako wiarygodny i został zwalidowany we wcześniejszych badaniach klinicznych dotyczących oceny jakości życia u pacjentów z padaczką. Całkowity wynik w QOLIE-89 jest średnią ważoną punktacji z poszczególnych podskal i wynosi od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia. [23, 24, 120]

BDI (*Beck Depression Inventory*) to kwestionariusz oceniający postrzeganie przez pacjenta objawów psychologicznych i somatycznych; wskazuje na stopień nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów leczonych przewlekłe. Składa się z 21 punktów ocenianych w skali od 0 do 3 (obniżenie nastroju (smutek), pesymizm, poczucie niewydolności, utrata satysfakcji, poczucie winy, oczekiwanie kary, brak akceptacji siebie, samooskarżanie się, pragnienie śmierci, wołanie o pomoc, drażliwość, wycofanie z kontaktów społecznych, niedecyzyjność, zniekształcony obraz własnego ciała, trudności w pracy, zaburzenia snu, zmęczenie, utrata łaknienia, utrata masy ciała, dolegliwości somatyczne, niski poziom energii). Maksymalny wynik BDI to 63 (im niższy tym łagodniejsze objawy depresji). Nasilenie depresji obliczane jest w oparciu o różne normy. W przybliżeniu wynik BDI w granicach 0-9 to brak depresji/obniżenia nastroju, 10-16 może oznaczać łagodną depresję, 17-29 – umiarkowaną depresję, natomiast 30-63 może odpowiadać poważnej depresji. [120, 121]

CDRS:SR (*Cornell Dysthymia Rating Scale:Self-Report*) to kwestionariusz oceniający objawy dystymii, postrzeganie przez pacjenta zmian nastroju i emocji. Narzędzie ocenia m.in. nastrój depresyjny, brak zainteresowania i przyjemności, zaburzenia snu, męczliwość, wycofanie społeczne, niedecyzyjność,

brak odpowiedzi na pochwały, niekomunikatywność, płaczliwość, nawracające myśli samobójcze, objawy żołądkowo-jelitowe, i depersonalizację. Kwestionariusz składa się z 27 pytań punktowanych od 1 do 4 (gdzie 1 oznacza brak lub minimalne objawy, natomiast 4 – poważne objawy). Punkty odjęcia dla oceny poszczególnych stopni nasilenia depresji nie są ostatecznie określone. Przyjmuje się, iż wynik na poziomie 20-40 punktów w CDRS pozwala rozpoznać łagodne/umiarkowane objawy dystymiczne, >40 punktów to natomiast jawna klinicznie dystymia, a wyniki poniżej 20 punktów po wdrożeniu leczenia wskazuje na odpowiedź na terapię. [120, 121]

POMS (*Profile Of Mood States*) to natomiast kwestionariusz służący do pomiaru skutków rozmaitych zabiegów terapeutycznych, jakim poddawani są ambulatoryjnie leczeni pacjenci klinik psychiatrycznych. Narzędzie pozwala również określić zmiany nastroju w populacji osób nie będących pacjentami klinik psychiatrycznych oraz zdiagnozować przećwiczenie u sportowców. Według autorów kwestionariusza nastrój jest długotrwałym stanem emocjonalnym i zależy od ogólnego samopoczucia jednostki, w tym od jej stanu fizycznego. Test POMS składa się z 65 pozycji określających rozmaite stany i nastroje w 6 obszarach: napięcie – niepokój (9 punktów), depresja – przygnębienie (15 punktów), gniew – wrogość (12 punktów), wigor – aktywność (8 punktów), znużenie – inercja (7 punktów), zakłopotanie – zmieszanie (7 punktów), życzliwość (7 punktów). Każdy z punktów jest szacowany według 5-stopniowej skali natężenia. Punkty odjęcia dla oceny poszczególnych stopni nasilenia objawów nie są ostatecznie określone. Im wyższy wynik, tym większe zaburzenia nastroju. [120, 121]

Narzędzia oceny jakości życia związanej ze zdrowiem stosowane w badaniu SANADb opisano w rozdziale 7.10.1.

8.10.2. Wyniki dotyczące oceny jakości życia

W pracy Biton 2001 po 32 tygodniach leczenia istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących lamotryginę w porównaniu do tych stosujących walproinian odnotowało poprawę w częściach QOLIE-89 oceniających: izolację społeczną, energię/zmęczenie oraz postrzeganie zdrowia ($p < 0,05$). W pozostałych 14 obszarach QOLIE-89 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; podobna liczba pacjentów uzyskała poprawę mierzoną poszczególnymi podskalami z wyjątkiem obszaru: działanie leków oraz uwaga/koncentracja, w których więcej pacjentów leczonych lamotryginą uzyskało poprawę w porównaniu do grupy walproinianu, jednak różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie ($p < 0,10$) (w ramach niniejszej analizy obliczono parametry względne i bezwzględne, uzyskując istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem walproinianu dodatkowo dla obszaru „działanie leków” – wynik na granicy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami) (Tabela 52). W badaniu podano także wartości średniej zmiany wyników w poszczególnych częściach skali QOLIE-89 w stosunku do wartości wyjściowej

w każdej z grup, natomiast nie obliczano średniej różnicy pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego. Obliczenia przeprowadzone w ramach niniejszej analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem QOLIE-89 z wyjątkiem wyników dla podskali QOLIE-89–działanie leków po 32 tygodniach leczenia, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice wyników na korzyść lamotryginy względem walproinianu. Badanie Biton 2001, jak podkreślali autorzy pracy, nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy lekami w zakresie poziomu jakości życia, a uzyskane wyniki mogą wskazywać jedynie na pewien trend. (Tabela 53)

Wyjściowy średni wynik BDI w pracy Biton 2001 wskazywał na łagodne objawy depresyjne w populacji pacjentów włączonej do badania w obydwu grupach leczonych (bez istotnych różnic pomiędzy tymi grupami). W grupie lamotryginy obserwowano poprawę wyniku BDI już po 10 tygodniach leczenia i poprawa ta została utrzymana po 32 tygodniach leczenia (średnia zmiana wyniku BDI wynosiła -2,6). W grupie walproinianu nie odnotowano natomiast poprawy wyniku BDI po 10 tygodniach, a poprawa wyniku po 32 tygodniach leczenia była ponad czterokrotnie mniejsza niż w grupie lamotryginy (średnia zmiana wyniku BDI wynosiła -0,7). Średni wyjściowy wynik CDRS:SR i POMS również był podobny w obydwu grupach. W grupie lamotryginy raportowano poprawę już po 10 tygodniach leczenia, a po 32 tygodniach leczenia poprawa wyniku CDRS:SR i POMS w tej grupie była kilkakrotnie większa niż w grupie walproinianu. Obliczenia przeprowadzone w ramach niniejszej analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do poprawy jakości życia mierzonej BDI, CDRS:SR oraz POMS z wyjątkiem wyników dla POMS po 10 tygodniach leczenia, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem walproinianu. (Tabela 53)

Tabela 52. Jakość życia dla porównania LTG vs VPA – wyniki badania Biton 2001 (parametry dichotomiczne)

Poprawa w podskali QOLIE-89	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
QOLIE-89 – Postrzeżenie zdrowia (<i>Health perception</i>)	32 tyg.	22/53	42%	8/55	15%	<0,05	2,85 [1,44; 5,85]	0,27 [0,10; 0,43]	3,71 [2,34; 9,75]	wysoki
QOLIE-89 - Energia/Zmęczenie (<i>Energy/fatigue</i>)		25/53	47%	15/55	28%	<0,05	1,73 [1,05; 2,93]	0,20 [0,02; 0,37]	5,03 [2,70; 62,42]	wysoki
QOLIE-89 – Izolacja społeczna (<i>Social isolation</i>)		19/53	35%	9/55	16%	<0,05	2,19 [1,12; 4,40]	0,19 [0,03; 0,35]	5,13 [2,82; 34,03]	wysoki
QOLIE-89 – Działanie leków (<i>Medication effects</i>)		22/53	42%	13/55	24%	<0,10	1,76 [1,01; 3,13]	0,18 [0,001; 0,35]	5,60 [2,88; 740,74]	wysoki
QOLIE-89 - Uwaga/koncentracja (<i>Attention/concentration</i>)		25/53	47%	17/55	30%	<0,10	1,53 [0,95; 2,50]	0,16 [-0,02; 0,34]	NS	wysoki

Tabela 53. Jakość życia dla porównania LTG vs VPA – wyniki badania Biton 2001 (parametry ciągłe)

Skala / Podskala	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia(SD)*	N	Średnia (SD)*			
BDI	10 tyg.	52	-2,2 (7,3)	40	0,1 (8,3)	bd	-2,30 [-5,49; 0,89]	wysoki
	32 tyg.	44	-2,6 (6,2)	35	-0,7 (7,2)	bd	-1,90 [-4,86; 1,06]	wysoki
CDRS:SR	10 tyg.	52	-1,4 (9,9)	41	0,3 (9,1)	bd	-1,70 [-5,61; 2,21]	wysoki
	32 tyg.	44	-3,6 (12,4)	33	-0,5 (10,2)	bd	-3,10 [-8,30; 2,10]	wysoki
POMS	10 tyg.	51	-8,3 (25,6)	43	5,6 (33,7)	bd	-13,90 [-25,90; -1,90]	wysoki
	32 tyg.	42	-13,8 (27,0)	36	-0,4 (44,9)	bd	-13,40 [-29,58; 2,78]	wysoki
QOLIE-89 – wynik ogółem	10 tyg.	52	5,8 (18,3)	54	3,3 (18,1)	bd	2,50 [-4,43; 9,43]	wysoki
	32 tyg.	52	3,5 (21,4)	54	4,0 (13,2)	bd	-0,50 [-7,24; 6,24]	wysoki
QOLIE-89 – Postrzeganie zdrowia (<i>Health perception</i>)	32 tyg.	53	0,4 (15,9)	55	-3,5 (11,0)	bd	3,90 [-1,24; 9,04]	wysoki
QOLIE-89 - Energia/Zmęczenie (<i>Energy/fatigue</i>)		53	4,7 (21,2)	55	-0,8 (13,2)	bd	5,50 [-1,13; 12,13]	wysoki
QOLIE-89 – Izolacja społeczna (<i>Social isolation</i>)		53	4,4 (23,0)	55	0,0 (17,6)	bd	4,40 [-3,31; 12,11]	wysoki
QOLIE-89 – Działanie leków (<i>Medication effects</i>)		53	7,0 (19,4)	55	-3,2 (20,6)	bd	10,20 [2,65; 17,75]	wysoki
QOLIE-89 - Uwaga/koncentracja (<i>Attention/concentration</i>)		53	2,4 (13,8)	55	0,3 (11,0)	bd	2,10 [-2,60; 6,80]	wysoki

* - średnia (SD) zmiana wyniku w porównaniu do wartości wyjściowych

W pracy SANADb dla 2-letniego okresu interwencji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą lamotryginy a grupą walproinianu w odniesieniu do poziomu jakości życia, niezależnie od zastosowanej do jego oceny skali lub podskali (Tabela 54).

Tabela 54. Jakość życia dla porównania LTG vs VPA – wyniki badania SANADb

Skala / obszar oceny	Okres interwencji	MD [95% CI]	OR [95% CI]
Ocena niepokoju	2 lata	0,89 [-0,34; 2,12]	1,40 [0,64; 3,10]
Ocena depresji		-0,48 [-1,41; 0,45]	0,82 [0,33; 2,07]
Ocena profilu bezpieczeństwa (AEP – <i>Adverse Events Profile</i>)		0,73 [-2,52; 3,98]	x
<i>Neurotoxicity Scale</i>		-1,29 [-5,34; 2,75]	x
EQ-5D		0,02 [-0,04; 0,08]	x
GQOL		x	1,17 [0,64; 2,16]

8.11. Zgony

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem podano informację o liczbie zgonów. W jednej z tych prac (Biton 2001) nie odnotowano zgonu w żadnej z grup, natomiast w pozostałych 3 badaniach raportowano pojedyncze przypadki zgonów. W pracy Gilliam 1998 jedyny zgon, który wystąpił w okresie obserwacji to niespodziewany nagły zgon w przebiegu padaczki - SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*). Przypadek ten wystąpił w grupie leczonej walproinianem. W badaniu SANADb odnotowano natomiast 4 zgony zarówno w grupie lamotryginy, jak również w grupie walproinianu i jeden z nich w każdej z tych grup oceniono jako związany z padaczką. W pracy Fakhoury 2004 raportowano tylko dwa zgony i oba wystąpiły w grupie leczonej lamotryginą (nie podano informacji dotyczącej ich związku z chorobą bądź leczeniem).

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka zgonów. Kumulacja wyników 3 badań klinicznych również nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego (RR=1,01 [0,33; 3,11]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 55, Rysunek 24).

Rysunek 24. Zgony dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

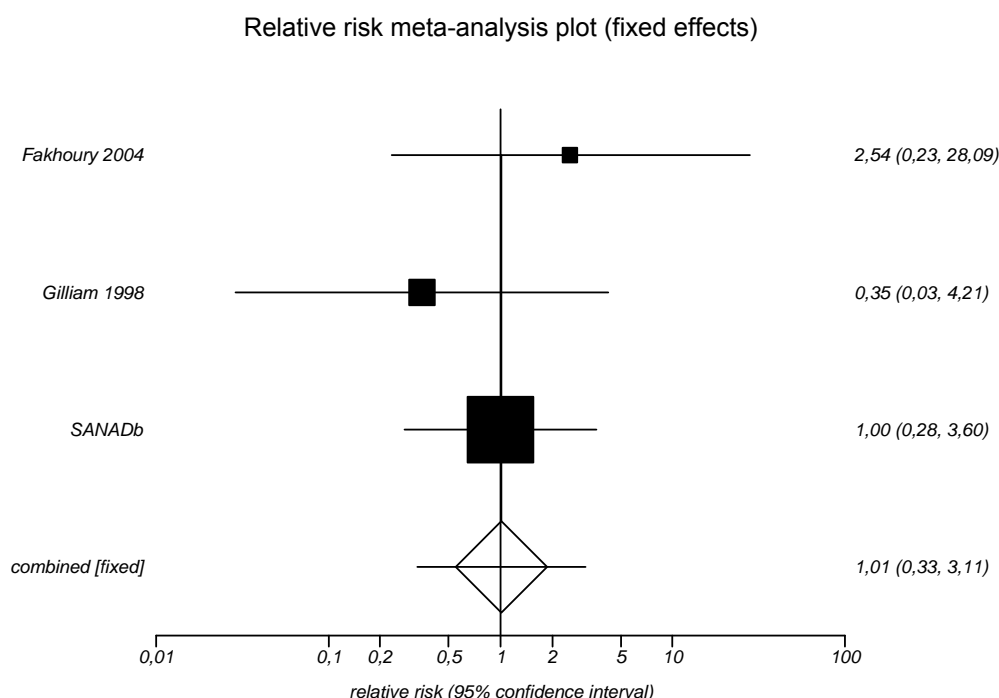


Tabela 55. Zgony dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zgony	od 20 tyg. do 6,6 lat	6/420	1%	5/371	1%	1,01 [0,33; 3,11]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = Q = 0,781003(df = 2)P = 0,6767 wysoki						

8.12. Działania niepożądane

W 6 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano łączną liczbę działań niepożądanych. W większości prac przedstawiono informację o liczbie działań niepożądanych ogółem (z wyjątkiem badania Fakhoury 2004, w którym podano wyłącznie liczbę działań niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem, oraz pracy SANADb, w której podano tylko liczbę działań niepożądanych istotnych klinicznie). W badaniach Biton 2001 i Steinhoff 2005 przedstawiono dodatkowo liczbę działań niepożądanych ocenionych jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, natomiast w pracy Gilliam 1998 podano również wyniki dla fazy zmiany terapii oraz fazy monoterapii. W głównej kumulacji ilościowej uwzględniono wyniki dla działań niepożądanych ogółem (badania kliniczne, w których podano takie wyniki) oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem (Fakhoury 2004). Dodatkowo przeprowadzono kumulację wyników dla działań niepożądanych związanych z leczeniem/co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem oraz analizę wrażliwości dla działań niepożądanych ogółem z wyłączeniem wyników badania Fakhoury 2004.

W jednym badaniu klinicznym (Fakhoury 2004) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem na korzyść lamotryginy względem walproinianu (w badaniu tym analizowano wyłącznie działania niepożądane związane z leczeniem). W pozostałych pracach różnice pomiędzy lekami były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 6 badań klinicznych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem dla tego punktu końcowego (RR=0,97 [0,88; 1,06]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 56, Rysunek 25).

W analizie wrażliwości, nie uwzględniając wyników pracy Fakhoury 2004, również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR=1,01 [0,91; 1,12]), natomiast w kumulacji wyników dla działań niepożądanych związanych z leczeniem/co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem stwierdzono, że lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych (RR=0,82 [0,69; 0,97]). NNT wynosi

8,36 [4,50; 57,79], co oznacza, że stosując u 9 pacjentów lamotryginę zamiast walproinianu przez okres 24-32 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem lub działań niepożądanych co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników poszczególnych badań włączonych do analizy. (Tabela 57, Rysunek 26)

Rysunek 25. Działania niepożądane dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

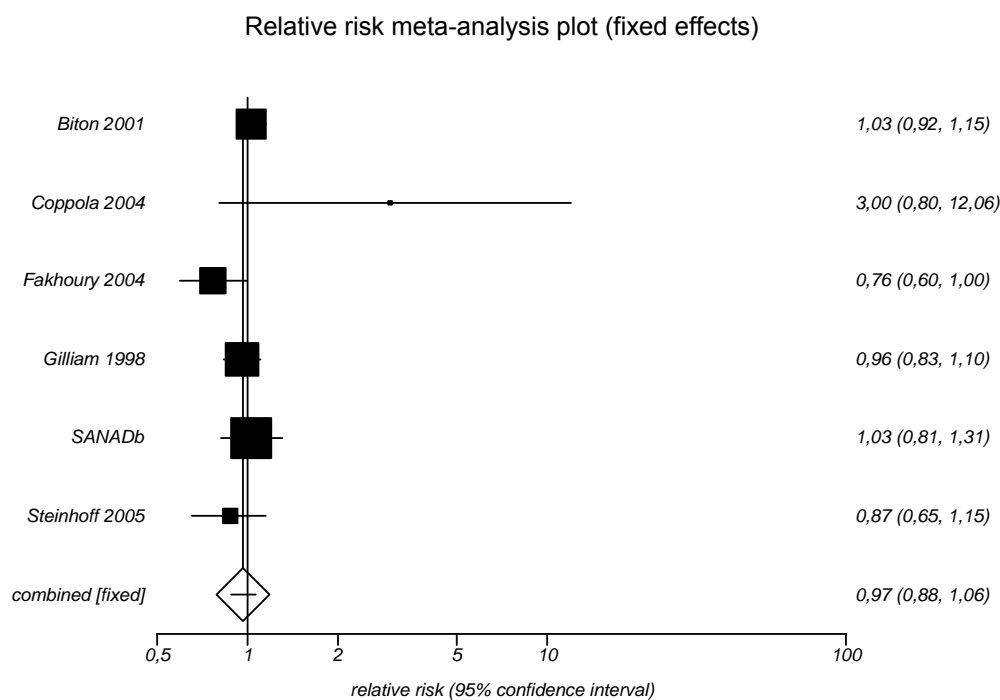


Tabela 56. Działania niepożądane dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Działania niepożądane	od 20 tyg. do 6,6 lat	298/537	55%	280/488	57%	0,97 [0,88; 1,06]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 8,091246(df = 5)P = 0,1513						
GRADE:		wysoki						

Rysunek 26. Działania niepożądane związane z leczeniem dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

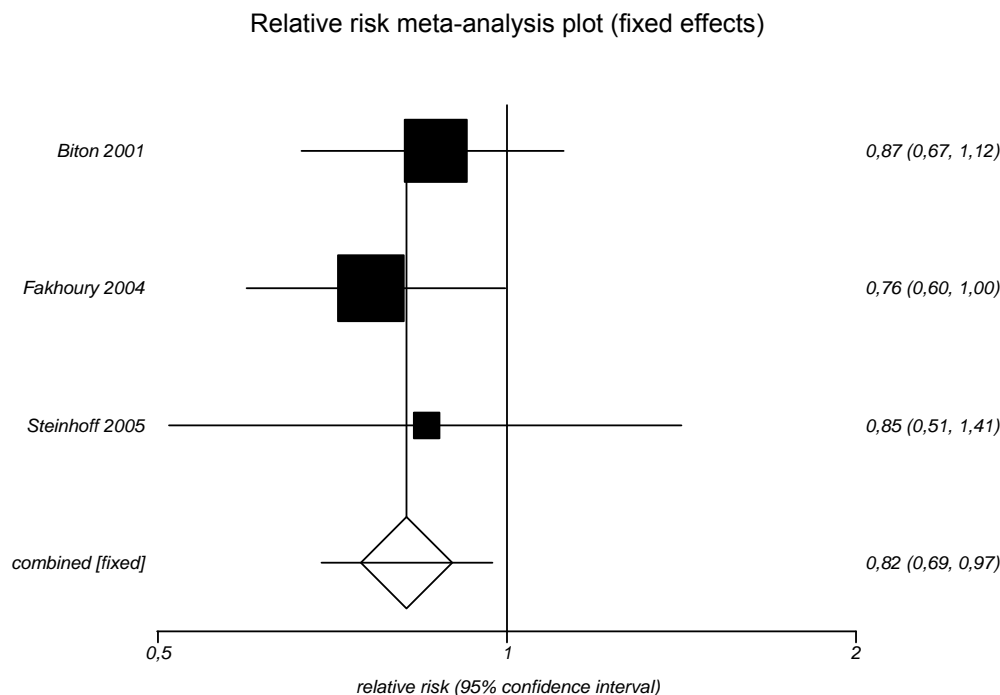


Tabela 57. Działania niepożądane związane z leczeniem dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT[95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Działania niepożądane związane z leczeniem	24-32 tyg.	110/203	54%	100/151	66%	0,82 [0,69; 0,97]	-0,12 [-0,22; -0,02]	8,36 [4,50; 57,79]
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 0,519479(df = 2)P = 0,7713						
GRADE:		wysoki						

8.13. Ciężkie działania niepożądane

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano ciężkie działania niepożądane. W pracach uwzględniano zarówno działania niepożądane prowadzące do zgonu, jak również te nieprowadzące do zgonu.

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Kumulacja wyników wszystkich badań klinicznych włączonych do analizy również nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy lamotryginą a walproinianem dla tego punktu końcowego (RR=1,43 [0,70; 2,96]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 58, Rysunek 27)

Rysunek 27. Ciężkie działania niepożądane dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

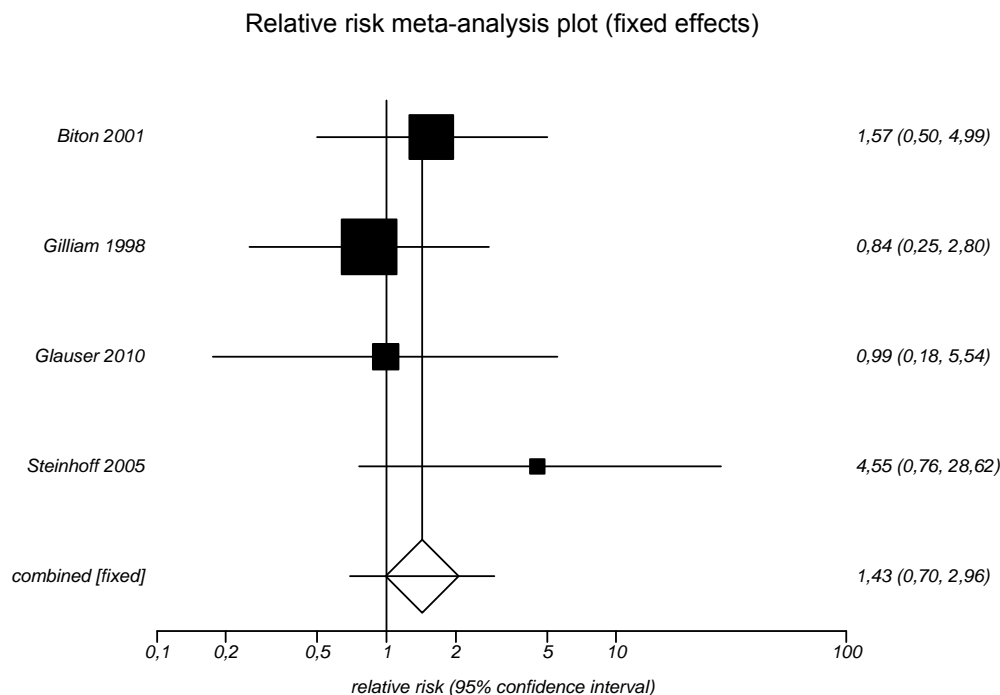


Tabela 58. Ciężkie działania niepożądane dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ciężkie działania niepożądane (SAE)	20-32 tyg.	17/323	5%	12/325	4%	1,43 [0,70; 2,96]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 2,00195(df = 3)P = 0,572						
GRADE:		wysoki						

8.14. Zmęczenie

W 8 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie zmęczenia. W pracy Fakhoury 2004 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie ocenione jako związane z leczeniem, w badaniu Steinhoff 2005 – wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, natomiast w badaniu Stephen 2007- liczbę pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie prowadzące do wycofania z badania. W pracy Biton 2001 podano natomiast zarówno ogólną liczbę pacjentów, u których raportowano zmęczenie, jak również pacjentów, u których zmęczenie oceniono jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, a w badaniu Gilliam 1998 przedstawiono wyniki zarówno dla całego okresu badania, jak również dla fazy zmiany terapii oraz fazy monoterapii. W kumulacji ilościowej, tam gdzie było to możliwe, uwzględniono wyniki dotyczące występowania zmęczenia ogółem.

W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia. Kumulacja wyników 8 badań klinicznych również nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego (RR=0,86 [0,64; 1,15]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 59, Rysunek 28)

Rysunek 28. Zmęczenie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

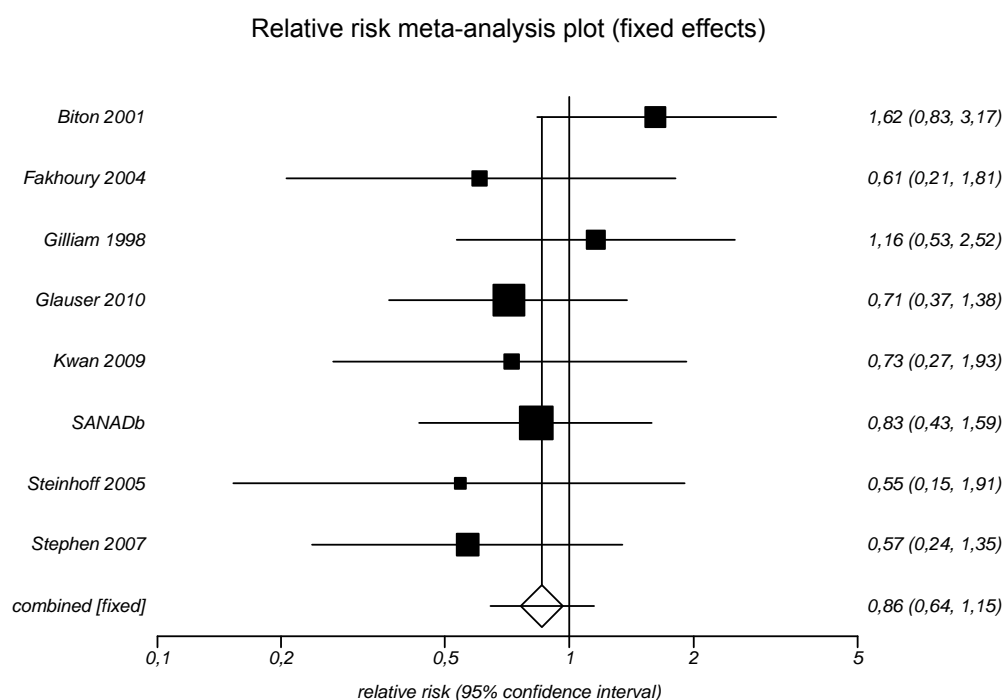


Tabela 59. Zmęczenie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zmęczenie	od 20 tyg. do 6,6 lat	77/818	9%	87/770	11%	0,86 [0,64; 1,15]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 5,909674(df = 7)P = 0,5503						
GRADE:		wysoki						

8.15. Ból głowy

W 8 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie bólu głowy. W pracy Fakhoury 2004 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpił ból głowy oceniony jako związany z leczeniem, natomiast w badaniu Stephen 2007 - liczbę pacjentów, u których wystąpił ból głowy prowadzący do wycofania z badania. W pracy Biton 2001 podano zarówno ogólną liczbę pacjentów, u których raportowano ból głowy, jak

również pacjentów, u których ból głowy oceniono jako co najmniej prawdopodobnie związany z leczeniem, a w badaniu Gilliam 1998 przedstawiono wyniki zarówno dla całego okresu badania, jak również dla fazy zmiany terapii oraz fazy monoterapii. W kumulacji ilościowej, tam gdzie było to możliwe, uwzględniono wyniki dotyczące występowania bólu głowy ogółem.

W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy. Kumulacja wyników 8 badań klinicznych również nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego (RR=1,19 [0,88; 1,62]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 60, Rysunek 29)

Rysunek 29. Ból głowy dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

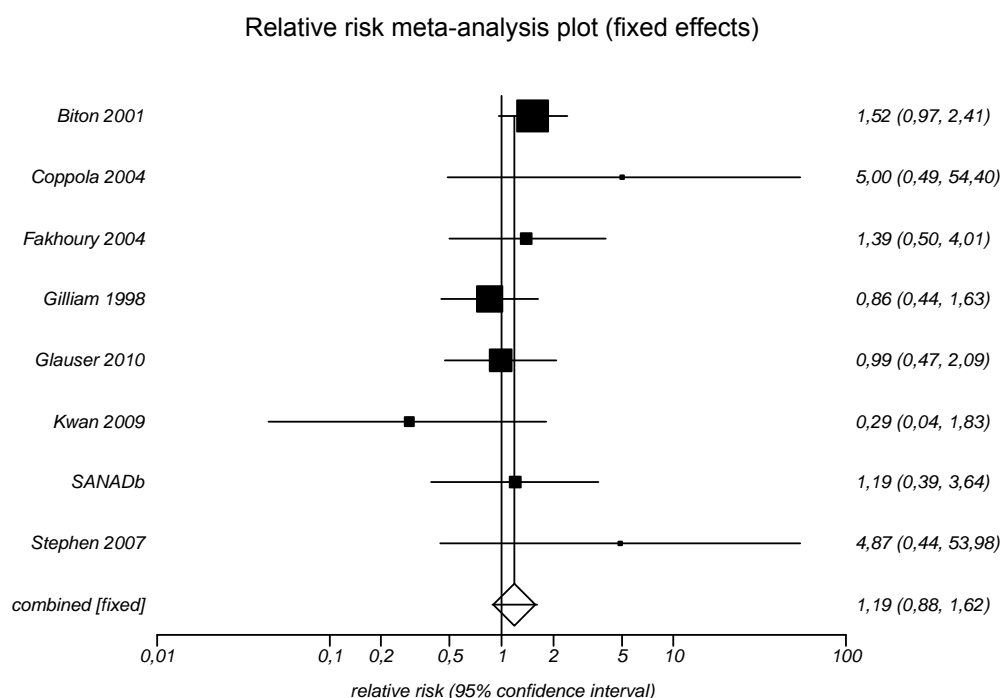


Tabela 60. Ból głowy dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ból głowy	od 20 tyg. do 6,6 lat	76/804	10%	61/759	8%	1,19 [0,88; 1,62]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 5,729673(df = 7)P = 0,5716						
GRADE:		wysoki						

8.16. Wysypka skórna

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie wysypki skórnej. W pracy Steinhoff 2005 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpił wykwit rumieniowaty oceniony jako co najmniej prawdopodobnie związany z leczeniem (w pracy tej podano wyniki tylko w grupie lamotryginy, co uniemożliwiło uwzględnienie ich w metaanalizie), w badaniu Gilliam 1998 – zarówno liczbę pacjentów, u których wystąpiła wysypka skórna w czasie całego badania, jak również w fazie zmiany terapii oraz fazie monoterapii, natomiast w badaniu Stephen 2007 podano tylko liczbę pacjentów, u których wystąpiła wysypka skórna prowadząca do wycofania z badania.

W 2 badaniach (Kwan 2009, SANADb) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki skórnej na korzyść walproinianu, natomiast w pozostałych pracach różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 6 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego na korzyść walproinianu względem lamotryginy (RR=2,74 [1,59; 4,73]). NNH wynosi 19,77 [13,04; 40,91], co oznacza, że stosując u 19 pacjentów lamotryginę zamiast walproinianu przez okres od 20 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich może wystąpić wysypka skórna. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 61, Rysunek 30)

Rysunek 30. Wysypka skórna dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

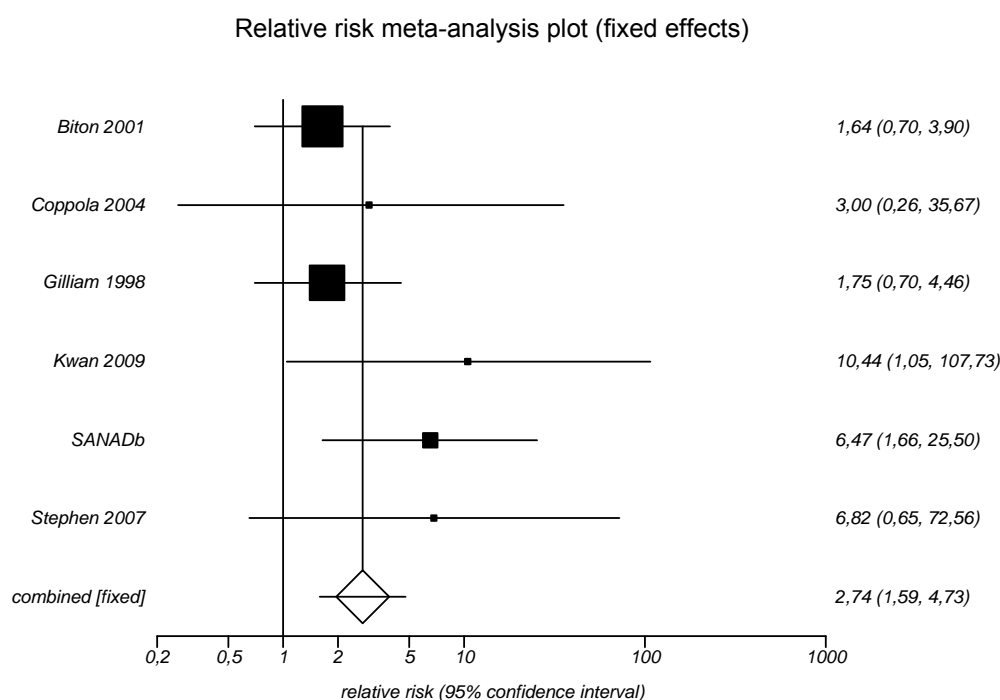


Tabela 61. Wysypka skórna dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wysypka skórna	od 20 tyg. do 6,6 lat	42/550	8%	15/559	3%	2,74 [1,59; 4,73]	0,05 [0,02; 0,08]	19,77 [13,04; 40,91]
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 4,597363(df = 5)P = 0,467 wysoki						

8.17. Senność

W 5 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie senności. W badaniu Biton 2001 przedstawiono zarówno liczbę pacjentów, u których wystąpiła senność ogółem, jak również senność co najmniej prawdopodobnie związana z leczeniem (w metaanalizie uwzględniono wyniki w odniesieniu do senności ogółem), natomiast w pracy Fakhoury 2004 podano wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiła senność oceniona jako związana z leczeniem. W badaniu Gilliam 1998 podano obok liczby pacjentów, u których wystąpiła senność w czasie całego badania, wyniki dla fazy zmiany terapii oraz fazy monoterapii, natomiast w badaniu Stephen 2007 podano tylko liczbę pacjentów, u których wystąpiła senność prowadząca do wycofania z badania.

W jednym badaniu klinicznym (Biton 2001) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia senności na korzyść lamotryginy względem walproinianu (zarówno w odniesieniu do senności ogółem, jak również senności związanej z leczeniem), natomiast w pozostałych pracach różnice te były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 5 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego na korzyść lamotryginy względem walproinianu (RR=0,58 [0,36; 0,92]). NNT wynosi 26,42 [14,42; 157,85], co oznacza, że stosując u 27 pacjentów lamotryginę zamiast walproinianu przez okres od 20 do 104 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia senności. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 62, Rysunek 31)

Rysunek 31. Senność dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

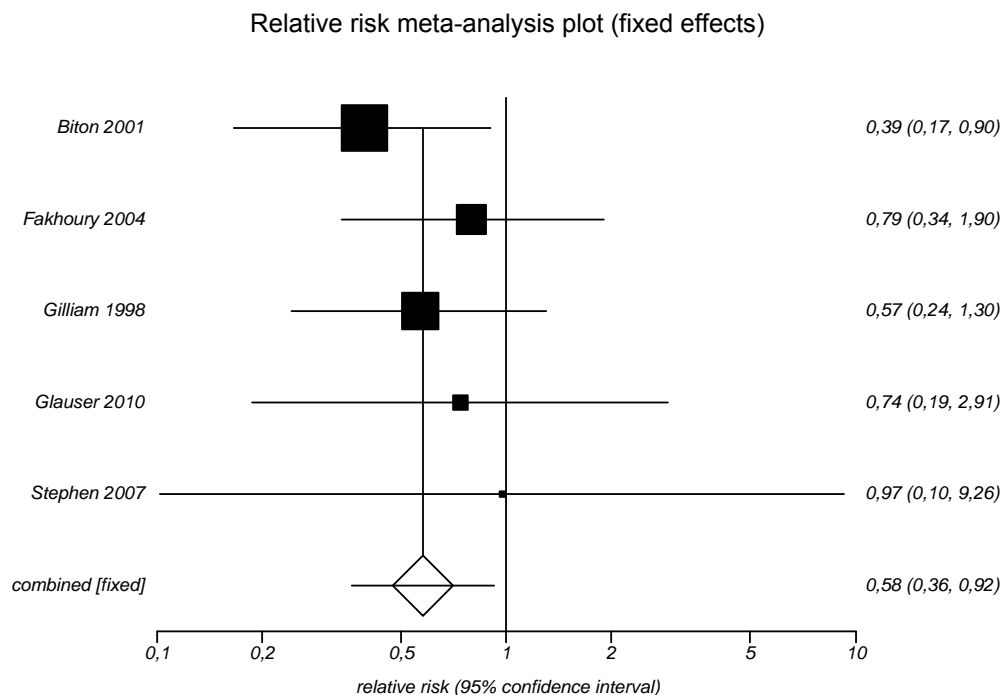


Tabela 62. Senność dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Senność	20-104 tyg.	28/509	6%	41/459	9%	0,58 [0,36; 0,92]	-0,04 [-0,07; -0,01]	26,42 [14,42; 157,85]
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 1,488213(df = 4)P = 0,8287						
GRADE:		wysoki						

8.18. Zawroty głowy

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie zawrotów głowy. W pracy Fakhoury 2004 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy ocenione jako związane z leczeniem, w pracy Steinhoff 2005 – wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w badaniu tym podano tylko wyniki w grupie lamotryginy, co uniemożliwia uwzględnienie ich w metaanalizie), natomiast w badaniu Stephen 2007 - liczbę pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy prowadzące do wycofania z badania. W pracy Biton 2001 podano zarówno ogólną liczbę pacjentów, u których raportowano zawroty głowy, jak również pacjentów, u których zawroty głowy oceniono jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, a w badaniu Gilliam 1998 przedstawiono wyniki zarówno dla całego okresu badania, jak

również dla fazy zmiany terapii oraz fazy monoterapii. W kumulacji ilościowej, tam gdzie było to możliwe, uwzględniono wyniki dotyczące występowania zawrotów głowy ogółem.

W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zawrotów głowy. Kumulacja wyników 6 badań klinicznych również nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego (RR=1,20 [0,82; 1,75]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 63, Rysunek 32)

Rysunek 32. Zawroty głowy dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

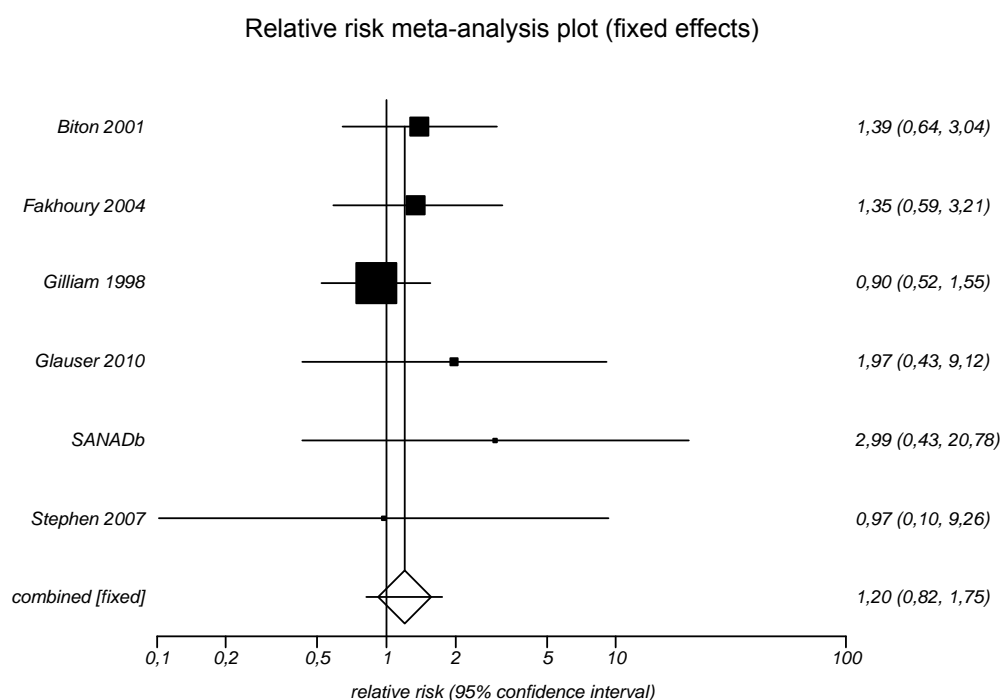


Tabela 63. Zawroty głowy dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zawroty głowy	od 20 tyg. do 6,6 lat	54/748	7%	40/697	6%	1,20 [0,82; 1,75]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 2,234874(df = 5)P = 0,8158						
GRADE:		wysoki						

8.19. Nudności i/lub wymioty

W 6 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie nudności i/lub wymiotów. We wszystkich pracach podano częstość

występowania nudności, z wyjątkiem badania Glauser 2010, w którym przedstawiono liczbę pacjentów, u których wystąpiły nudności i/lub wymioty. W pracy Fakhoury 2004 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiły nudności ocenione jako związane z leczeniem, natomiast w badaniu Stephen 2007 - liczbę pacjentów, u których wystąpiły nudności prowadzące do wycofania z badania. W pracy Biton 2001 podano zarówno ogólną liczbę pacjentów, u których raportowano nudności, jak również pacjentów, u których nudności oceniono jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, a w badaniu Gilliam 1998 przedstawiono wyniki zarówno dla całego okresu badania, jak również dla fazy zmiany terapii oraz fazy monoterapii. W kumulacji ilościowej, tam gdzie było to możliwe, uwzględniono wyniki dotyczące występowania nudności ogółem.

W jednej pracy (Glauser 2010) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy względem walproinianu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności i/lub wymiotów, natomiast w pozostałych badaniach różnice te były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 6 badań klinicznych nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem dla tego punktu końcowego (RR=0,72 [0,50; 1,04]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 64, Rysunek 33)

Rysunek 33. Nudności i/lub wymioty dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

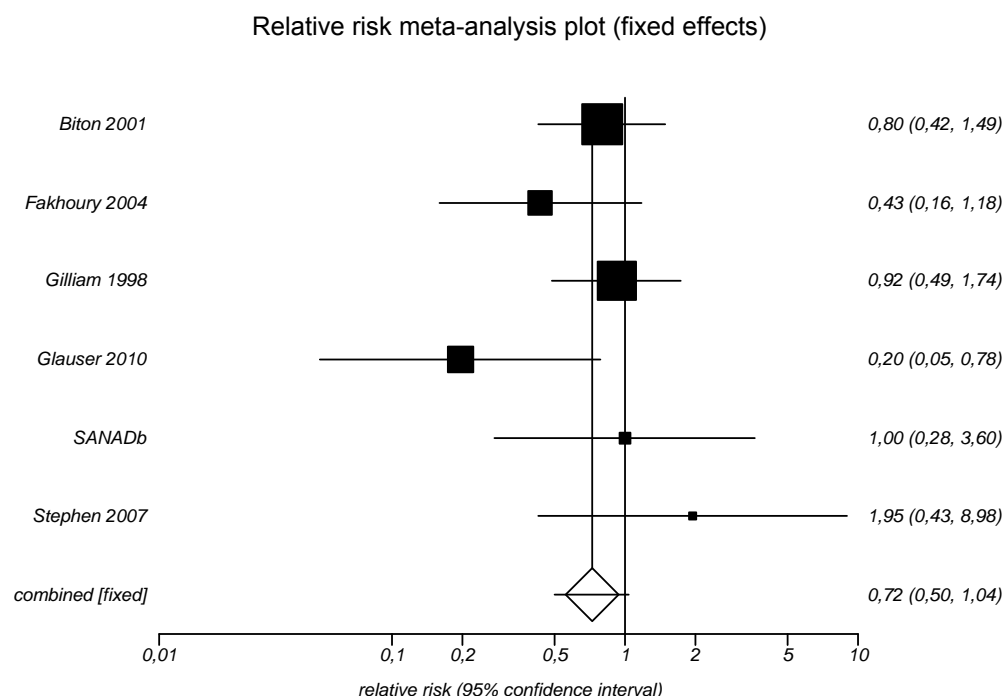


Tabela 64. Nudności i/lub wymioty dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Nudności i/lub wymioty	od 20 tyg. do 6,6 lat	43/748	6%	56/697	8%	0,72 [0,50; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,003]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 6,003722(df = 5)P = 0,3059 wysoki						

8.20. Podwójne widzenie

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie podwójnego widzenia. W pracy Fakhoury 2004 podano wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiło podwójne widzenie ocenione jako związane z leczeniem.

W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia podwójnego widzenia. Kumulacja wyników 3 badań klinicznych również nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego (RR=1,43 [0,64; 3,21]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 65, Rysunek 34)

Rysunek 34. Podwójne widzenie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

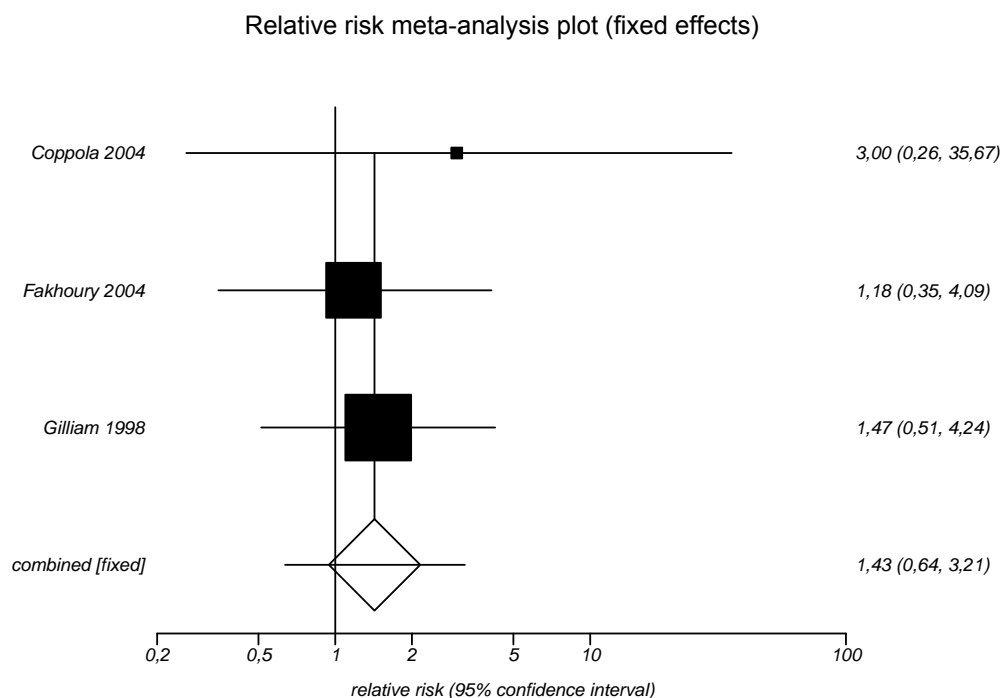


Tabela 65. Podwójne widzenie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Podwójne widzenie	20-52 tyg.	15/200	8%	8/152	5%	1,43 [0,64; 3,21]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 0,30099(df = 2)P = 0,8603 wysoki						

8.21. Drżenie

W 6 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie drżenia. W pracy Fakhoury 2004 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiło drżenie ocenione jako związane z leczeniem, w pracy Steinhoff 2005 tylko liczbę pacjentów, u których wystąpiło drżenie ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w pracy tej podano tylko wyniki w grupie walproinianu, co uniemożliwia uwzględnienie ich w metaanalizie), natomiast w badaniu Stephen 2007 - liczbę pacjentów, u których wystąpiło drżenie prowadzące do wycofania z badania. W pracy Biton 2001 podano zarówno ogólną liczbę pacjentów, u których raportowano drżenie, jak również pacjentów, u których drżenie oceniono jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, a w badaniu Gilliam 1998 przedstawiono wyniki zarówno dla całego okresu badania, jak również dla fazy zmiany terapii oraz fazy monoterapii. W kumulacji ilościowej, tam gdzie było to możliwe, uwzględniono wyniki dotyczące występowania drżenia ogółem.

W 2 pracach (Biton 2001, Fakhoury 2004) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy względem walproinianu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia drżenia, natomiast w pozostałych pracach różnice pomiędzy lekami były nieistotne statystycznie. Kumulacja wyników 5 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy w porównaniu do walproinianu dla tego punktu końcowego (RR=0,31 [0,19; 0,51]). NNT wynosi 14,05 [10,06; 23,29], co oznacza, że stosując u 15 pacjentów lamotryginę zamiast walproinianu przez okres od 20 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia drżenia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 66, Rysunek 35)

Rysunek 35. Drżenie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

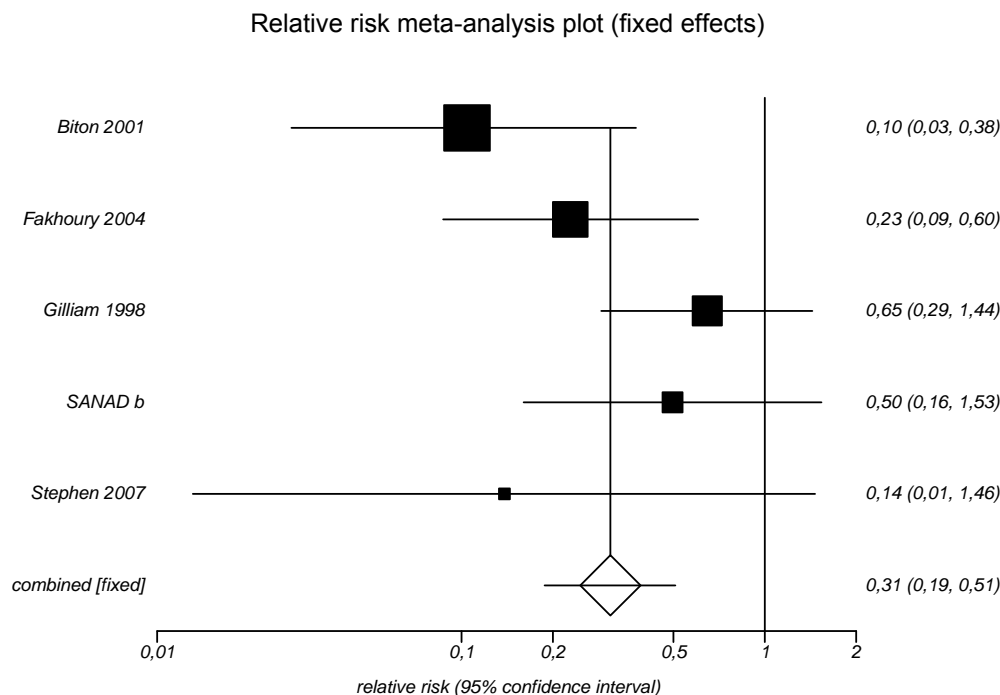


Tabela 66. Drżenie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Drżenie	od 20 tyg. do 6,6 lat	19/599	3%	55/550	10%	0,31 [0,19; 0,51]	-0,07 [-0,10; -0,04]	14,05 [10,06; 23,29]
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 6,595387(df = 4)P = 0,1589						
GRADE:		wysoki						

8.22. Wzrost masy ciała

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie wzrostu masy ciała. W pracy Steinhoff 2005 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała oceniony jako co najmniej prawdopodobnie związany z leczeniem (w pracy tej podano tylko wyniki w grupie walproinianu, co uniemożliwia uwzględnienie ich w metaanalizie), natomiast w badaniu Stephen 2007 - liczbę pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała prowadzący do wycofania z badania. W pracy Biton 2001 podano zarówno liczbę pacjentów, u których raportowano wzrost masy ciała oceniony przez badacza jako co najmniej prawdopodobnie związany z leczeniem, jak również liczbę pacjentów, którzy sami ocenili występujący wzrost masy ciała jako związany z leczeniem (w kumulacji ilościowej uwzględniono wyniki raportowane przez badacza).

W większości prac wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy względem walproinianu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wzrostu masy ciała. Kumulacja wyników

6 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy w porównaniu do walproinianu dla tego punktu końcowego (RR=0,25 [0,15; 0,41]). NNT wynosi 11,12 [8,58; 15,81], co oznacza, że stosując u 12 pacjentów lamotryginę zamiast walproinianu przez okres od 20 tygodni do 6,6 lat, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia wzrostu masy ciała. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 67, Rysunek 36)

Rysunek 36. Wzrost masy ciała dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

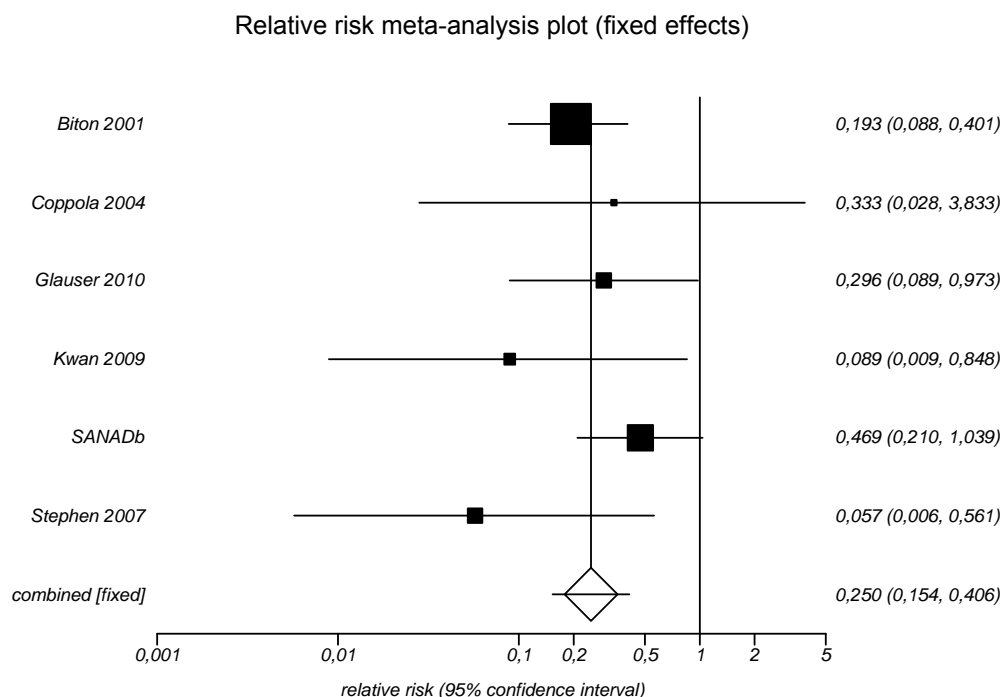


Tabela 67. Wzrost masy ciała dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wzrost masy ciała	od 20 tyg. do 6,6 lat	17/608	3%	70/603	12%	0,25 [0,15; 0,41]	-0,09 [-0,12; -0,06]	11,12 [8,58; 15,81]
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 4,309242(df = 5)P = 0,5058						
GRADE:		wysoki						

8.23. Zranienie wypadkowe

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie zranień wypadkowych. W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą walproinianem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zranienia wypadkowego. Kumulacja wyników tych badań klinicznych również nie wykazała

znamiennych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego (RR=1,25 [0,75; 2,09]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 68, Rysunek 37)

Rysunek 37. Zranienie wypadkowe dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

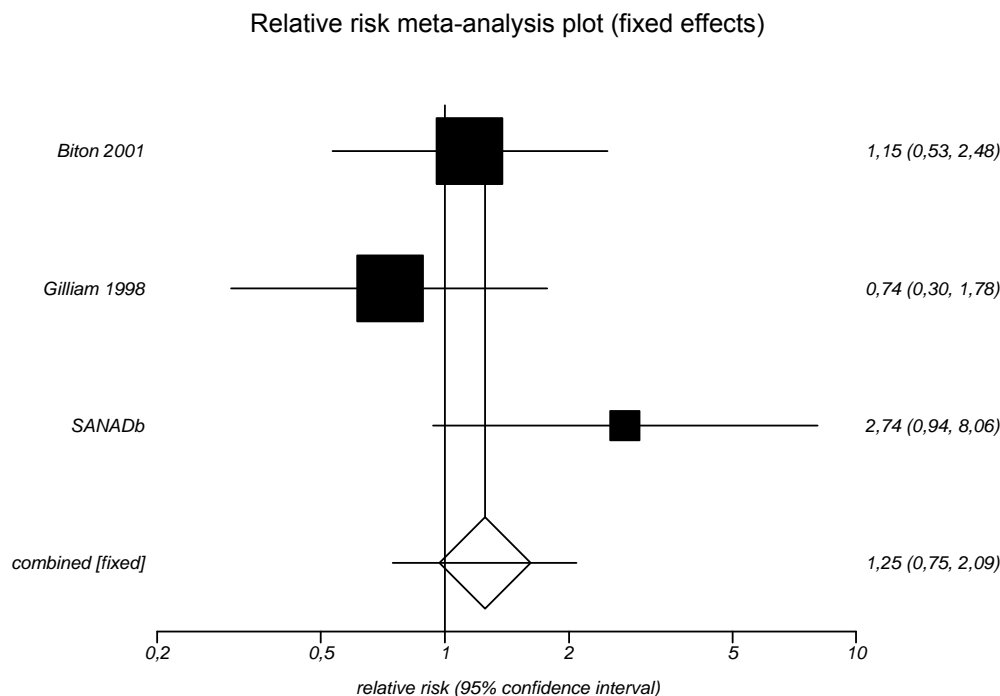


Tabela 68. Zranienie wypadkowe dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zranienie wypadkowe	od 20 tyg. do 6,6 lat	29/380	8%	24/386	6%	1,25 [0,75; 2,09]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 3,178205(df = 2)P = 0,2041 wysoki						

8.24. Problemy z pamięcią

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie problemów z pamięcią. W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia problemów z pamięcią. Kumulacja wyników tych badań klinicznych również nie wykazała znamiennych statystycznie różnic pomiędzy lekami dla tego punktu końcowego (RR=0,67 [0,30; 1,48]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 69, Rysunek 38)

Rysunek 38. Problemy z pamięcią dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

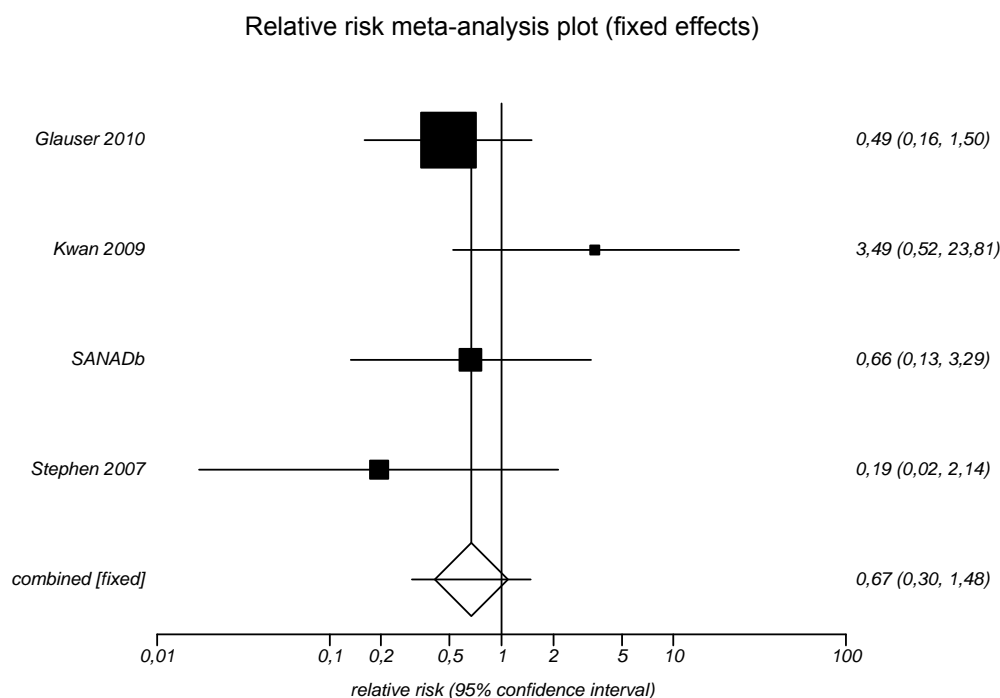


Tabela 69. Problemy z pamięcią dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Problemy z pamięcią	od 20 tyg. do 6,6 lat	9/539	2%	14/539	3%	0,67 [0,30; 1,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 3,019819(df = 3)P = 0,3886						
GRADE:		wysoki						

8.25. Zwiększone łaknienie

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie zwiększonego łaknienia. W pracy Biton 2001 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiło zwiększone łaknienie ocenione jako związane z leczeniem przez pacjenta, natomiast w pracy Steinhoff 2005 tylko liczbę pacjentów, u których wystąpiło zwiększone łaknienie ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (w pracy tej podano tylko wyniki w grupie walproinianu, co uniemożliwia uwzględnienie ich w metaanalizie).

W pracy Biton 2001 stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść lamotryginy w odniesieniu do ryzyka występowania zwiększonego łaknienia, natomiast w pozostałych dwóch badaniach (Coppola 2004, Glauser 2010) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja

wyników 3 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy w porównaniu do walproinianu (RR=0,46 [0,22; 0,98]). NNT wynosi 21,36 [11,02; 345,18], co oznacza, że stosując u 22 pacjentów lamotryginę zamiast walproinianu przez okres od 20 do 52 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia zwiększonego łaknienia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 70, Rysunek 39)

Rysunek 39. Zwiększone łaknienie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

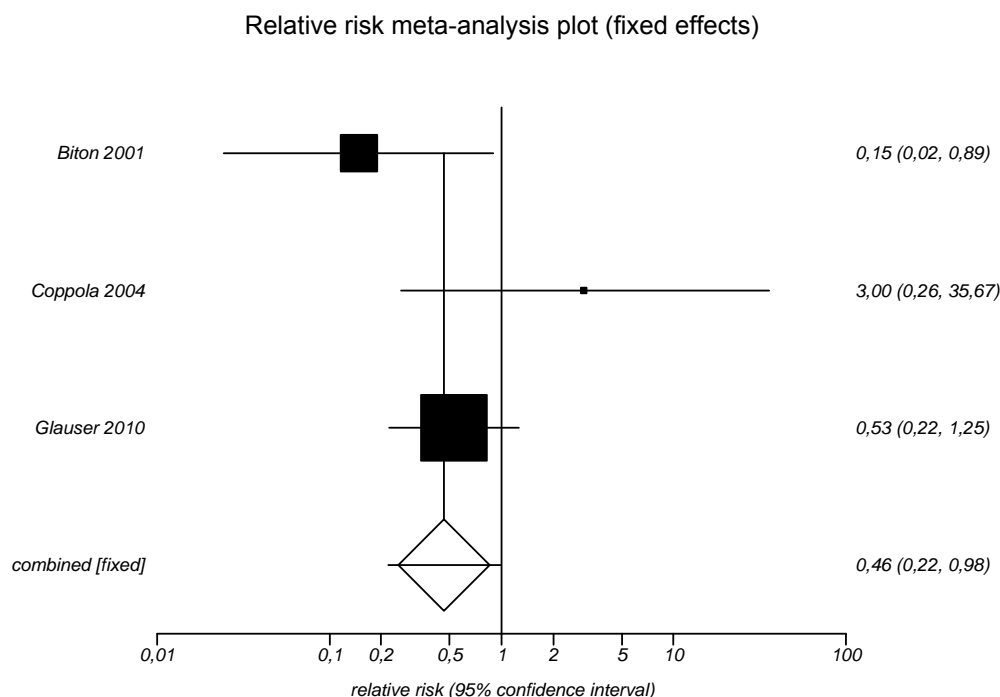


Tabela 70. Zwiększone łaknienie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT[95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zwiększone łaknienie	20-52 tyg.	9/233	4%	20/234	9%	0,46 [0,22; 0,98]	-0,05 [-0,09; -0,003]	21,36 [11,02; 345,18]
Wynik testu heterogeniczności: GRADE:		Cochran Q = 2,601204(df = 2)P = 0,2724 wysoki						

8.26. Łysienie

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem raportowano występowanie łysienia. W pracy Biton 2001 i Steinhoff 2005 przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentów, u których wystąpiło łysienie ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, w badaniu Fakhoury 2004 – liczbę pacjentów, u których wystąpiło łysienie ocenione jako

związane z leczeniem, natomiast w pracy Stephen 2007 podano tylko liczbę pacjentów, u których wystąpiło łysienie prowadzące do wycofania z badania.

W pracy Fakhoury 2004 i Stephen 2007 stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść lamotryginy względem walproinianu w odniesieniu do ryzyka występowania łysienia, natomiast w pozostałych dwóch badaniach (Biton 2001, Steinhoff 2005) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja wyników 4 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy w porównaniu do walproinianu (RR=0,24 [0,10; 0,59]). NNT wynosi 17,16 [10,62; 44,64], co oznacza, że stosując u 18pacjentów lamotryginę zamiast walproinianu przez okres 24-104 tygodni, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wystąpienia łysienia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników włączonych badań. (Tabela 71, Rysunek 40)

Rysunek 40. Łysienie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy

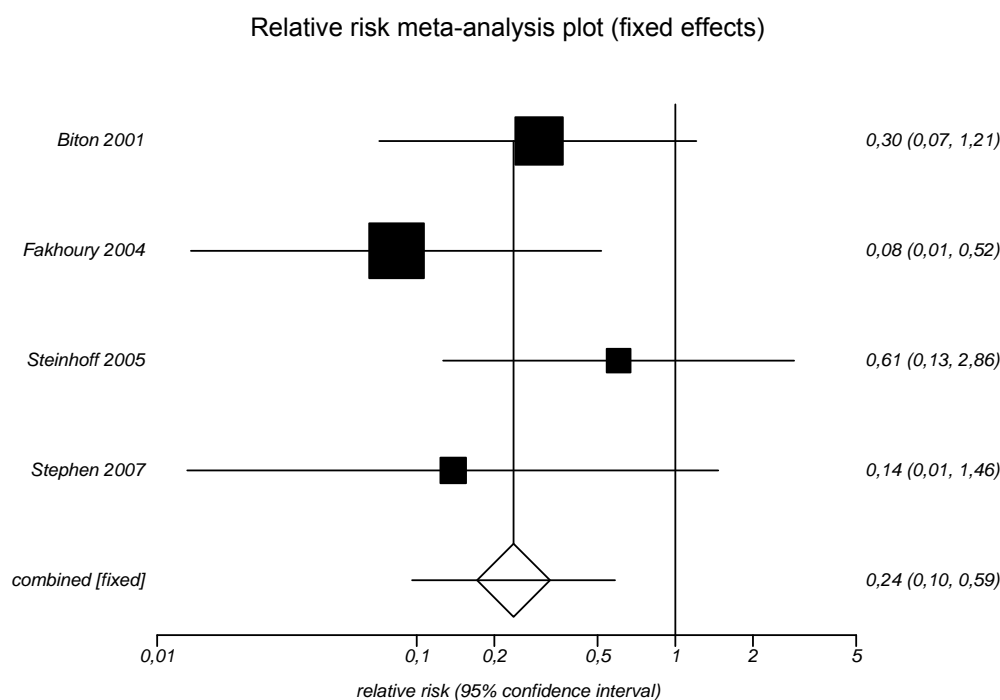


Tabela 71. Łysienie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej

Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	LTG		VPA		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
łysienia	24-104 tyg.	5/317	2%	19/262	12%	0,24 [0,10; 0,59]	-0,06 [-0,09; -0,02]	17,16 [10,62; 44,64]
Wynik testu heterogeniczności:		Cochran Q = 2,297797(df = 3)P = 0,5129						
GRADE:		wysoki						

8.27. Pozostałe działania niepożądane

Powyżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa lamotryginy względem walproinianu dla działań niepożądanych, które były raportowane w co najmniej 3 badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy. Poniżej opisano natomiast wyniki dla pozostałych działań niepożądanych, które raportowano tylko w jednej lub dwóch z 9 prac dla porównania lamotryginy z walproinianem (w przypadku punktów końcowych raportowanych w 2 badaniach odstąpiono od przeprowadzania metaanalizy wyników ze względu na różnice w definiowaniu lub zakresie punktu końcowego).

W większości prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pozostałych raportowanych w badaniach klinicznych działań niepożądanych.

Istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem walproinianu stwierdzono odnośnie do częstości występowania:

- niestrawności (Gilliam 1998),
- zaburzeń snu (Glauser 2010),

natomiast lamotrygina w porównaniu do walproinianu istotnie statystycznie zwiększa ryzyko:

- zapalenia zatok (Biton 2001),
- oczopląsu (Gilliam 1998),
- zaburzeń koordynacji (Gilliam 1998),
- nerwowości (SANADb).

Szczegółowe wyniki badań klinicznych dotyczące pozostałych działań niepożądanych zaprezentowano za pomocą parametrów względnych oraz bezwzględnych i zestawiono w formie tabelarycznej w aneksie (rozdział 16.3).

9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Opróczoceny profilu bezpieczeństwa leków opartej na wynikach randomizowanych badań klinicznych, w tym wieloletniego pragmatycznego badania SANAD, którego celem było porównanie efektywności leków przeciwpadaczkowych w warunkach najbardziej zbliżonych do codziennej praktyki lekarskiej (odpowiednie podrozdziały rozdziału 7 i rozdziału 8), przeprowadzono również poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

Zgodnie z wytycznymi AOTM ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowania działań niepożądanych, generujących duże koszty [1]. Z uwagi na fakt, że porównywane w niniejszej analizie leki są stosowane w padaczkę oraz innych schorzeniach od długiego czasu i ich profil bezpieczeństwa został dobrze poznany, nie są to także leki o nowym mechanizmie działania, zdecydowano, że poszerzona analiza bezpieczeństwa ograniczać się będzie, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [3], do przedstawienia informacji na temat bezpieczeństwa pochodzących ze stron internetowych:

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

Dodatkowo w poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykorzystano informacje dotyczące bezpieczeństwa zawarte w publikacjach (badania kliniczne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej, rejestry i opracowania wtórne) ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa, odnalezionych na drodze systematycznego przeszukania baz informacji medycznej.

W wyniku przeszukania stron internetowych wymienionych powyżej instytucji odnaleziono 7 komunikatów na stronie FDA oraz 4 raporty na stronie EMA. Przedstawiono również informacje dotyczące bezpieczeństwa zestawione w ChPL analizowanych leków. Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianych leków.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykorzystano dodatkowo informacje zawarte w 77 doniesieniach naukowych (opracowania wtórne, rejestry i badania kliniczne, w tym 2 przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa, opisane szerzej w rozdziale 16.5).

9.1. Ocena bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych ogółem

W niniejszym rozdziale (9.1) zebrano ogólne informacje i wyniki raportów dotyczących bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych, w tym analizowanych w niniejszej pracy leków (lamotryginy, karbamazepiny oraz walproinianu) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych, ciężkich skórnych działań niepożądanych i behawioralnych/poznawczych działań niepożądanych oraz zaburzeń kostnych u osób stosujących leki przeciwpadaczkowe, a także zaleceń i wpływu stosowania tych leków u kobiet w ciąży. Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa wraz z informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa zebranymi w ChPL dla poszczególnych leków przedstawiono w kolejnych rozdziałach (lamotrygina - rozdział 9.2, karbamazepina – rozdział 9.3 i walproinian – rozdział 9.4).

9.1.1. Myśli i zachowania samobójcze

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

mechanizmu działania czy zakresu wskazań. Zaleca się, by wszyscy pacjenci przyjmujący lub rozpoczynający terapię lekami przeciwpadaczkowymi, bez względu na wskazanie do ich stosowania, byli monitorowani pod kątem widocznych zmian w zachowaniu, które mogą wskazywać na pojawienie się lub nasilenie myśli lub zachowań samobójczych albo depresji. [36]

W pracy Landmark 2012 [37] metodykę opisaną powyżej analizy przeprowadzonej przez FDA uznano za dyskusyjną z uwagi na wykorzystanie danych raportowanych spontanicznie. Oceniono, iż od czasu jej wydania opublikowano kilka innych analiz o różnej metodyce, których wyniki są mniej ogólne niż te zawarte w analizie FDA. W pracy Mula 2010 [38] stwierdzono, że praktyce klinicznej brak diagnozy związanej z objawami psychicznymi, brak udziału specjalistów w dziedzinie psychiatrii, a także opóźnienia w zoptymalizowaniu terapii przeciwpadaczkowej mogą pogarszać rokowanie lub prowadzić do samobójstwa u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi.

Analiza przeprowadzona na kohorcie liczącej ponad 5,1 mln osób (próba reprezentatywna dla ogólnej populacji Wielkiej Brytanii) wykazała, iż częstość występowania zdarzeń związanych z samobójstwem wynosi 15,0 na 100 tys. osobolat wśród osób bez padaczki, depresji, zaburzeń dwubiegunowych lub nieleczonych lekami przeciwpadaczkowymi, natomiast 38,2 wśród osób z padaczką nieleczonych LPP i 48,2 w grupie osób z padaczką leczonych LPP. Po przeprowadzeniu analizy dopasowanej (w celu wykluczenia wpływu różnych czynników o potencjalnym znaczeniu rokowniczym na efekt) wykazano jednak, iż stosowanie leków przeciwpadaczkowych nie jest związane z większym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem u pacjentów z padaczką ani u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, jest natomiast istotnie związane z większym ryzykiem tych zdarzeń w grupie pacjentów z depresją oraz osób bez padaczki, depresji lub zaburzeń dwubiegunowych. [64] Podobne wyniki uzyskano w badaniu Machado 2011, gdzie po przeprowadzeniu analizy regresji wieloczynnikowej nie wykazano, by leki przeciwpadaczkowe istotnie statystycznie zwiększały ryzyko samobójstwa. [78] W pracy VanCott 2010 oceniono, iż najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia zachowań związanych z samobójstwem są zaburzenia afektywne (w tym depresja) zdiagnozowane przed rozpoczęciem leczenia przeciwpadaczkowego, a zwiększone ryzyko zachowań związanych z samobójstwem nie jest powiązane ze stosowaniem poszczególnych leków przeciwpadaczkowych. [110]

W przeglądzie Fountoulakis 2012 [40], w którym uwzględniono 5 opracowań wtórnych dotyczących ryzyka samobójstwa u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe, stwierdzono brak przekonujących dowodów naukowych dotyczących wpływu leków przeciwpadaczkowych na wzrost ryzyka zachowań samobójczych. Jednocześnie podkreślano, że konieczne są dalsze badania w tym zakresie dotyczące topiramatu, lamotryginy i lewetyracetamu. Lekarze powinni informować pacjentów i ich rodzin o zwiększonym ryzyku, ale ważne jest, aby nie wyolbrzymiać zagrożenia, ponieważ przerwanie lub odmowa rozpoczęcia terapii może doprowadzić do poważnych następstw,

w tym śmierci pacjenta. Kolejne badania RCT powinny w szczególności koncentrować się na kwestiach dotyczących depresji i myśli samobójczych u pacjentów z padaczką.

W dużym obserwacyjnym badaniu Anderson 2010 [39], w którym oceniano 44 300 pacjentów z padaczką stosujących leki przeciwpadaczkowe, zidentyfikowano 458 pacjentów z zachowaniami samobójczymi lub samookaleczeniami, z tego 78 pacjentów popełniło samobójstwo. W grupie kontrolnej dopasowanej losowo uczestniczyło 8 962 pacjentów. Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie pacjentów otrzymujących nowe leki przeciwpadaczkowe, których stosowanie związane jest z większym ryzykiem depresji (lewetyracetam, tiagabina, topiramát, wigabatryna) ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub samookaleceń jest istotnie statystycznie większe niż w grupie niestosującej leków przeciwpadaczkowych (OR=3,08 [1,22; 7,77]). W przypadku pozostałych ocenianych grup leków: barbituranów, starych leków przeciwpadaczkowych (m.in. karbamazepina, walproinian) oraz leków przeciwpadaczkowych nowej generacji o niskim ryzyku depresji (m.in. lamotrygina), uzyskane wyniki nie wskazują na wzrost ryzyka myśli samobójczych lub samookaleceń. Iloraz szans w tych grupach wynosił odpowiednio: OR=0,66 [0,25; 1,73], OR=0,74 [0,53; 1,03] oraz OR=0,87 [0,47; 1,59].

W badaniu kohortowym Patorno 2010 wskazano na cztery leki, które istotnie zwiększają ryzyko zachowań samobójczych i samobójstwa w porównaniu z topiramatem – gabapentynę, lamotryginę, okskarbazepinę oraz tiagabinę [93], natomiast w przeglądzie systematycznym Ziembá 2010 pięć leków przeciwpadaczkowych uznano za stwarzające zwiększone ryzyko prób samobójczych lub samobójstw w porównaniu z topiramatem; wśród nich wymieniono lamotryginę (HR=1,84 [1,43; 2,37]), kwas walproinowy (HR=1,65 [1,25; 2,19]), a także gabapentynę, okskarbazepinę oraz tiagabinę. [179] W pracy Olesen 2010 oceniono natomiast, że stosowanie klonazepamu, walproinianu, lamotryginy lub fenobarbitalu istotnie zwiększa ryzyko samobójstwa, natomiast stosowanie innych ocenianych leków przeciwpadaczkowych nie jest związane z istotnym wzrostem tego ryzyka [92].

9.1.2. Ciężkie skórne działania niepożądane

W pracy Arif 2007, której celem była ocena czynników ryzyka i częstości występowania wysypki skórnej związanej z terapią lekami przeciwpadaczkowymi, uwzględniono łącznie 1 890 chorych. W analizie wzięto pod uwagę 81 czynników mogących mieć wpływ na występowanie wysypki i przedstawiono częstość występowania wysypki dla 15 najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych, w tym lamotryginy, karbamazepiny i walproinianu. Wykazano, iż jedynym, poza lekami, czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia wysypki jest wcześniejsza wysypka związana z leczeniem przeciwpadaczkowym. Istotnie wyższe ryzyko wysypki stwierdzono w grupie fenytoiny i lamotryginy oraz wyższe, choć nieistotnie statystycznie, w grupie karbamazepiny, natomiast istotnie niższe w grupie lewetyracetamu, gabapentyny i walproinianu. Częstość występowania wysypki była również niska dla felbamatu, primidonu, topiramatu i wigabatryny. [65] Podobne wyniki uzyskano w badaniu Alvestad 2007 [63], gdzie wykazano, że

spośród 15 ocenianych leków przeciwpadaczkowych, karbamazepina, lamotrygina i fenytoina istotnie zwiększają ryzyko reakcji skórnych oraz w pracy Yang 2011, gdzie wykazano, iż te trzy leki zwiększają ryzyko ciężkich skórnych działań niepożądanych [114].

W badaniu Mockenhaupt 2005 (*German Registry for Serious Cutaneous Reactions*), w którym oceniano ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię lekami przeciwpadaczkowymi, stwierdzono, iż więcej niż 90 przypadków tych działań niepożądanych wystąpiło w pierwszych 63 dniach terapii. Ryzyko ocenianych zdarzeń wynosi od 1 do 10 na 10 tys. osób rozpoczynających terapię dla karbamazepiny, lamotryginy, fenytoiny i fenobarbitalu, natomiast w grupie walproinianu jest niższe. [87] Wyniki pracy Mogami 2012 są spójne z powyższymi, gdzie wyższe ryzyko skórnych działań niepożądanych wykazano również dla fenytoiny, lamotryginy, fenobarbitalu i karbamazepiny. [88] W badaniu Wang 2012 wskazano natomiast na lamoryginę, karbamazepinę oraz okskarbazepinę jako leki zwiększające ryzyko wystąpienia reakcji skórnych. [112]

9.1.3. Behawioralne/poznawcze działania niepożądane

W badaniu Weintraub 2007 behawioralne/psychiatryczne działania niepożądane stwierdzono u 221 spośród 1394 pacjentów (16%), u których stosowano jeden z nowych leków przeciwpadaczkowych. Istotnie statystycznie mniej takich zdarzeń stwierdzono w grupie leczonej lamotryginą lub gabapentyną, natomiast istotnie więcej w grupie leczonej lewetyracetamem. Dla pozostałych leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do częstości występowania działań niepożądanych ogółem dla leków przeciwpadaczkowych. Nawet w grupie lewetyracetamu, gdzie behawioralne lub psychiatryczne działania niepożądane występowały najczęściej, mniej niż 10% pacjentów przerywała leczenie z powodu tych zdarzeń. Występowanie stanów psychiatrycznych w przeszłości jest najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka występowania zaburzeń w zachowaniu lub psychiatrycznych [113].

Występowanie subiektywnych poznawczych działań niepożądanych oceniano w pracy Arif 2009, gdzie badano wpływ stosowania leków przeciwpadaczkowych, zarówno w monoterapii, jak również w politerapii. Wykazano, iż w przypadku monoterapii istotnie statystycznie więcej niemożliwych do tolerowania (prowadzących do zmiany dawki lub przerwania leczenia) subiektywnych poznawczych działań niepożądanych występuje w grupie leczonej topiramatem niż w grupie karbamazepiny i walproinianu. W grupie pacjentów stosujących fenytoinę lub zonisamid występuje natomiast istotnie więcej tych zdarzeń w porównaniu z walpronianem. Subiektywne poznawcze działania niepożądane są częstsze w grupie topiramatu, zonisamidu, fenytoiny i okskarbazepiny, natomiast rzadsze w grupie gabapentyny, walproinianu, lamotryginy, karbamazepiny i lewetyracetamu. [66]

9.1.4. Zaburzenia kostne

EMA raportowała, iż długotrwałe stosowanie karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu, okskarbazepiny, lamotryginy lub walproinianu wiąże się z większym ryzykiem zmniejszenia gęstości mineralnej kości, co może spowodować osteopenię, osteoporozę oraz złamania kości. Związek przyczynowy między stosowaniem leków przeciwpadaczkowych (takich jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i prymidon) a osteomalacją jest znany i opisany w ChPL tych leków, jednak związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem leków przeciwpadaczkowych a innymi zaburzeniami w obrębie układu kostnego jak zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteopenia i osteoporoza prowadzące do złamań nie był jasny, dlatego przeprowadzono przegląd oceniający wpływ leków przeciwpadaczkowych na ryzyko zaburzeń kostnych. Przegląd wyników z badań klinicznych i innych doniesień naukowych publikowanych w literaturze medycznej oraz spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych w rejestrach na terenie Unii Europejskiej wykazał dużą liczbę spontanicznych zgłoszeń przypadków zaburzeń kostnych dla substancji czynnych takich jak: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon, okskarbazepina, lamotrygina i walproinian. W niektórych przypadkach stwierdzono obecność różnych czynników ryzyka, w tym stosowanie politerapii lekami przeciwpadaczkowymi, równoczesne stosowanie innych terapii o potwierdzonym wpływie na zaburzenia kostne oraz ciężkie postaci padaczki, które mogą przyczynić się do powstania złamań, aczkolwiek raportowano również przypadki, w których dodatkowe czynniki ryzyka nie zostały ustalone. W kilku przypadkach związek przyczynowy ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych nie mógł zostać wykluczony, szczególnie w sytuacji, gdy leki przeciwpadaczkowe były używane przez dłuższy okres czasu. W literaturze medycznej przedstawiono kilka mechanizmów wpływu leków przeciwpadaczkowych na metabolizm kostny, ale żadna hipoteza nie wyjaśnia w pełni zaobserwowanych przypadków i możliwe jest, że wiele z nich może działać równocześnie. W raporcie postulowano prowadzenie dalszych badań w tym obszarze. [46]

W badaniu farmakoepidemiologicznym Vestergaard 2004, w którym uwzględniono ponad 124,6 tys. przypadków złamań oraz blisko 374 tys. przypadków w grupie kontrolnej, w analizie bez dostosowania wykazano, iż stosowanie wszystkich leków przeciwpadaczkowych jest związane ze zwiększonym ryzykiem złamań. Po uwzględnieniu w analizie takich czynników jak wcześniejsze złamania, stosowanie kiedykolwiek kortykosteroidów, współistniejące choroby, zmienne społeczne i występowanie padaczki, stwierdzono, iż karbamazepina, okskarbazepina, klonazepam, fenobarbital i walproinian istotnie statystycznie zwiększają ryzyko złamań, natomiast dla etosuksymidu, lamotryginy, fenytoiny, prymidonu, tiagabiny, topiramatu i wigabatryny nie wykazano istotnie statystycznie większego ryzyka złamań. [111]

9.1.5. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w ciąży

W przypadku, gdy kobieta planuje zajście w ciążę, należy przeanalizować potrzebę leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. U kobiet w ciąży leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje, zarówno dla kobiety, jak i nienarodzonego dziecka. [10]

U dzieci kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych jest 2 do 3 razy większe w porównaniu do spodziewanej częstości w populacji ogólnej, wynoszącej około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami rozwojowymi są: rozszczep wargi, wady układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzenia rozwoju cewy nerwowej. Leczenie wieloma lekami przeciwpadaczkowymi wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż stosowanie monoterapii, dlatego, jeżeli jest to tylko możliwe, należy stosować monoterapię. [10]

W przeglądzie systematycznym opracowanym przez The Cochrane Collaboration z uwagi na niską jakość odnalezionych dowodów naukowych, nie ustalono, które z leków przeciwpadaczkowych cechują się wyższym ryzykiem wad rozwojowych w okresie życia płodowego. Wykazano jedynie, że u dzieci kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe, w tym szczególnie politerapię lekami przeciwpadaczkowymi ryzyko wad rozwojowych rośnie. [43]

W wielu krajach prowadzone są rejestry kobiet w ciąży z padaczką, umożliwiające ocenę występowania wad wrodzonych i innych zaburzeń zdrowotnych u dzieci eksponowanych prenatalnie na leki przeciwpadaczkowe. Przeprowadzono również wiele badań ukierunkowanych na ocenę wpływu leczenia przeciwpadaczkowego na dzieci kobiet stosujących to leczenie w czasie ciąży. W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze wyniki oraz wnioski z odnalezionych rejestrów i badań klinicznych badających wpływ leczenia przeciwpadaczkowego u kobiet w ciąży na przebieg tej ciąży, powikłania okołoporodowe oraz rozwój dziecka. (Tabela 72) W większości prac wskazywano, iż lamotrygina jest lekiem stosunkowo bezpiecznym i ryzyko poważnych wad wrodzonych u dzieci kobiet stosujących monoterapię lamotryginą w czasie ciąży jest niższe niż ryzyko tych wad w grupie leczonej monoterapią walproinianem oraz podobne do ryzyka w grupie leczonej monoterapią karbamazepiną.

Tabela 72. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – wpływ LPP na przebieg ciąży oraz zdrowie dzieci kobiet stosujących LPP

Doniesienie naukowe	Rodzaj doniesienia naukowego	Cel pracy	Populacja	Najważniejsze wyniki / wnioski
Almgren 2009 [62]	Badanie populacyjne, szwedzki rejestr urodzeń <i>Swedish Medical Birth Registry</i>	Ocena wpływu na obwód główki noworodka	Dzieci urodzone w Szwecji między 1995-2005 r. (ciąże pojedyncze) – ponad 900 tys. dzieci	W grupie kobiet stosujących w ciąży CBZ lub VPA w monoterapii wykazano istotnie statystycznie mniejszy wskaźnik <i>bw-adj-HC (birth-weight-adjusted mean head circumference)</i> . Dla PHT, CLZ, LTG i GBP – nieistotne statystycznie wyniki. Częstość występowania małogłowia istotnie statystycznie większa w grupie stosującej jakąkolwiek

Doniesienie naukowe	Rodzaj doniesienia naukowego	Cel pracy	Populacja	Najważniejsze wyniki / wnioski
				politerapię LPP, ale nieistotne statystycznie różnice dla grupy jakiegokolwiek monoterapii, w tym monoterapii CBZ i VPA (w porównaniu do populacji ogólnej).
Pilo 2006 [94]		Ocena ryzyka komplikacji w czasie ciąży, porodu i okresu neonatalnego	Dzieci urodzone w Szwecji między 1995-2001 r. (cięższe pojedyncze) – kobiety leczone LPP (n=1350)	Większość (89%) kobiet stosowała LPP w monoterapii, głównie CBZ i VPA. Ryzyko cesarskiego cięcia było istotnie wyższe w grupie kobiet z padaczką stosujących LPP, ale brak wystarczających danych, by rozdzielić wyniki na zabiegi planowane i nagłe. Ryzyko stanu przedzucawkowego i krwawienia u kobiet przy porodzie naturalnym oraz zaburzeń oddychania u dzieci również było istotnie wyższe w grupie kobiet z padaczką stosujących LPP.
Borthen 2010 [67]	Badanie populacyjne, norweski rejestr urodzeń	Ocena wpływu na komplikacje okołoporodowe	Dzieci urodzone w Norwegii między 1999-2005 r. (cięższe pojedyncze i pierwsze dziecko z ciąży mnogiej) – ponad 365 tys. dzieci	Kobiety w ciąży chorujące na padaczkę i stosujące LPP mają niski wskaźnik komplikacji okołoporodowych; chociaż w tej grupie obserwuje się istotnie statystycznie podwyższone ryzyko konieczności wywołania porodu, cesarskiego cięcia, krwawienia poporodowego i oceny w skali Apgar <7. Nie można ustalić, czy wiąże się to z chorobą, szczególnie ciężkimi postaciami padaczki, czy z leczeniem przeciwpadaczkowym.
Bromley 2010 [68]	Badanie prospektywne	Ocena rozwoju poznawczego u dzieci we wczesnym dzieciństwie	Dzieci kobiet z padaczką (<2 lata) (n=198) vs gr. kontrolna – populacja generalna (n=230)	Dzieci eksponowane na VPA miały istotnie statystycznie większe ryzyko opóźnień wczesnego rozwoju w porównaniu do gr. kontrolnej. Analiza ad hoc wykazała również zwiększone ryzyko opóźnień rozwoju dla innych LPP rzadziej stosowanych, ale wielkość próby (n=13) uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Dla LTG i CBZ nie wykazano istotnie statystycznie wyższego ryzyka opóźnień wczesnego rozwoju poznawczego.
Cohen 2011 [69]	Prospektywne badanie obserwacyjne, (NEAD - <i>Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs</i>)	Ocena wpływu na funkcje motoryczne, adaptacyjne, emocje i zachowanie dzieci w wieku 3 lat	229 dzieci	CBZ i VPA istotnie statystycznie pogarsza funkcje motoryczne dzieci (wpływ zależny od dawki leku). Zaobserwowano również istotne pogorszenie funkcji adaptacyjnych i zdolności społecznych w grupie leczonych VPA (również zależne od dawki leku) oraz ryzyko wystąpienia problemów ze skupieniem uwagi i nadpobudliwości. Konieczne są kolejne badania, by potwierdzić uzyskane wyniki i zbadać wpływ innych LPP.
McVeary 2009 [81]		Ocena wpływu na funkcje poznawcze	42 dzieci	Fluencja i oryginalność była istotnie statystycznie niższa w grupie VPA niż LTG lub CBZ.
Meador 2012, Meador 2011 [82, 84]	– kobiety z padaczką w ciąży, stosujące monoterapię LTG, CBZ, VPA lub PHT, włączone do rejestru między 1999 a 2004 rokiem (Wielka Brytania i USA)	Ocena funkcji poznawczych u dzieci w wieku 4,5 lat i porównanie z wynikami dla 2 lat	310 dzieci	IQ dzieci eksponowanych na VPA było niższe niż dla któregokolwiek badanego LPP. Im wyższa dawka VPA tym niższe IQ dzieci (dla innych LPP nie wykazano takiej korelacji). IQ matki było związane z IQ dziecka w przypadku wszystkich LPP z wyj. VPA. IQ w wieku 4,5 lat było skorelowane z wynikiem BSID w wieku 2 lat i IQ w wieku 3 lat. Zdolności werbalne były upośledzone dla wszystkich 4 LPP (VPA, CBZ, LTG, PHT) w porównaniu ze zdolnościami niewerbalnymi.
Meador 2010 [83]		Ocena wpływu karmienia piersią w trakcie monoterapii	199 dzieci	42% dzieci było karmionych piersią. Nie wykazano, by IQ dzieci karmionych piersią i dzieci niekarmionych piersią różniło się zarówno ogólnie dla LPP, jak również dla poszczególnych LPP (LTG, VPA, CBZ, PHT).

Doniesienie naukowe	Rodzaj doniesienia naukowego	Cel pracy	Populacja	Najważniejsze wyniki / wnioski
		LPP		
Meador 2009 [85]		Ocena wpływu na IQ	309 dzieci w wieku 3 lat	Dzieci w wieku 3 lat eksponowane w życiu płodowym na VPA miały niższe IQ w porównaniu z dziećmi eksponowanymi na inne LPP (najwyższe IQ w grupie LTG). VPA nie powinien być stosowany jako lek pierwszego wyboru u kobiet mogących zajść w ciążę.
Meador 2006 [86]		Ocena wpływu na ryzyko wad wrodzonych i zgonu dziecka	333 dzieci	Największe ryzyko poważnych zdarzeń takich jak zgon dziecka lub poważne wady wrodzone zaobserwowano w grupie VPA (20,3%). W grupie CBZ – 8,2%, PHT – 10,7% i LTG – 1,0%. U kobiet z niepowodzeniem leczenia innymi LPP, jeśli VPA jest wskazany, powinien być podawany w jak najniższej dawce.
Cummings 2011 [70]	Badanie obserwacyjne kohortowe (UK Epilepsy and Pregnancy Register)	Ocena wpływu na rozwój neurologiczny	Dzieci w wieku 9-60 mies. kobiet leczonych monoterapią LTG, CBZ lub VPA (n=210)	U 23 (39,6%) dzieci eksponowanych na VPA, 10 (20,4%) na CBZ i 1 (2,9%) na LTG wystąpiły łagodne lub znaczne opóźnienia w rozwoju (w grupie kontrolnej – 2 (4,5%)). Wieloczynnikowa analiza wykazała, iż VPA i CBZ, ale nie LTG, istotnie statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia opóźnień w rozwoju neurologicznym u dzieci eksponowanych w życiu płodowym na LPP.
Morrow 2006 [90]		Ocena ryzyka wad wrodzonych	3607 dzieci	Ryzyko poważnych wad wrodzonych dla LPP ogółem – 4,2%. Dla politerapii LPP – 6,0%, a monoterapii LPP – 3,7% (różnica istotna statystycznie). Dla kobiet z padaczką niestosujących w ciąży LPP – 3,5%. Dla VPA – 6,2%, CBZ – 2,2% (istotne statystycznie różnice). W grupie LTG mniej wad wrodzonych niż w grupie VPA. CBZ w monoterapii – najniższe ryzyko wad wrodzonych.
Cummings 2007 [71]	International Lamotrigine Pregnancy Registry	Ocena występowania poważnych wad wrodzonych w zależności od dawki LTG w pierwszym trymestrze ciąży	802 dzieci	Częstość poważnych wad wrodzonych wynosiła 2,7%. Nie wykazano istotnego zwiększenia ryzyka wad wrodzonych w zależności od dawki LTG.
Cummings 2004 [72]		Ocena występowania poważnych wad wrodzonych u dzieci eksponowanych na LTG	414 dzieci	Częstość poważnych wad wrodzonych wynosiła ogółem dla LTG - 2,9% (przy 2-3% w populacji generalnej). W przypadku politerapii LTG i VPA – 12,5%, a politerapii LTG bez VPA – 2,7%.
Tennis 2002 [99]		Ocena występowania poważnych wad wrodzonych u dzieci eksponowanych na LTG	168 dzieci eksponowanych na monoterapię LTG vs 166 dzieci eksponowanych na politerapię z LTG	Ryzyko poważnych wad wrodzonych u dzieci eksponowanych na monoterapię LTG wynosiło 1,8%. Dla politerapii LTG zawierającej VPA – 10%, a politerapii LTG bez VPA – 4,3%.
Dolk 2008 [73]	Badanie populacyjne kliniczno-kontrolne z gr. kontrolną z rejestru wad wrodzonych EUROCAT	Ocena występowania rozszczepu twarzoczaszki w grupie eksponowanej na LTG w 1 trymestrze ciąży	3,9 mln urodzeń z 19 rejestrów z lat 1995-2005	Odnotowano 72 ekspozycje na LTG (40 – monoterapia, 32 – politerapia). Nie wykazano, by monoterapia LTG zwiększała istotnie ryzyko rozszczepu twarzoczaszki względem innych wad wrodzonych. Badanie nie było ukierunkowane na ocenę ogólnego ryzyka wad wrodzonych u dzieci eksponowanych w życiu płodowym na LTG.

Doniesienie naukowe	Rodzaj doniesienia naukowego	Cel pracy	Populacja	Najważniejsze wyniki / wnioski
Hernandez-Diaz 2012 [74]	North American AED Pregnancy Registry	Ocena występowania wad wrodzonych	Kobiety włączone do rejestru między 1997 a 2011 r.	LPP takie jak VPA i PHB są związane z większym ryzykiem poważnych wad wrodzonych w porównaniu z nowymi LPP takimi jak LTG i LEV. TPM zwiększa ryzyko rozszczepu wargi w porównaniu do populacji ogólnej.
Holmes 2011 [75]		Ocena występowania wad wrodzonych u kobiet stosujących politerapię zawierającą CBZ lub LTG	6857 dzieci kobiet stosujących LPP w różnych wskazaniach (włączone do rejestru w latach II.1997-VI.2010)	Ryzyko wad dla LTG w monoterapii – 1,9%, LTG w politerapii z VPA – 9,1%, LTG w politerapii bez VPA – 2,9%. Ryzyko wad dla CBZ w monoterapii – 2,9%; CBZ w politerapii z VPA – 15,4%, CBZ w politerapii bez VPA – 2,5%. Ryzyko wad wrodzonych u dzieci ekspozowanych na LTG lub CBZ w politerapii jest wyższe niż w przypadku monoterapii tylko, gdy politerapia zawiera VPA.
Holmes 2008 [76]		Ocena ryzyka rozszczepu podniebienia	684 kobiety, które urodziły dziecko z wadą wrodzoną i stosowały LTG w czasie ciąży	Dzieci ekspozowane w życiu płodowym (1 trymestr ciąży) na LTG w monoterapii mają podwyższone ryzyko izolowanego rozszczepu wargi lub podniebienia w porównaniu z dziećmi nieekspozowanymi (populacja generalna).
Mawer [80]	Obserwacyjne badanie z gr. kontrolną	Ocena wpływu padaczki i jej leczenia na przebieg ciąży i porodu oraz dziecko	277 kobiet z padaczką vs 315 kobiet w gr. kontrolnej	Większość kobiet z padaczką stosowało monoterapię CBZ, VPA lub LTG. Komplikacje łożnicze i poważne wady wrodzone były częstsze w grupie kobiet z leczoną padaczką w porównaniu do gr. kontrolnej. Spośród monoterapii ryzyko poważnych wad wrodzonych było istotnie statystycznie większe w grupie VPA niż w gr. kontrolnej. Ryzyko w grupie LTG i CBZ było podobne do tego w gr. kontrolnej.
Molgaard-Nielsen 2011 [89]	Badanie populacyjne, duński rejestr urodzeń	Ocena wpływu na poważne wady wrodzone	Dzieci urodzone w Danii między 1996-2008 r.	U 3,2% dzieci ekspozowanych na nowe LPP (LTG, OXC, TPM, GBP, LEV) w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu z 2,4% dzieci nieekspozowanych na LPP zdiagnozowano poważne wady wrodzone (różnica nieistotna statystycznie). W grupie LTG – 3,7%, OXC – 2,%, TPM – 4,6%, GBP – 1,7% (1 przypadek), LEV – 0 przypadków.
Nadebaum 2011 [91]	Badanie populacyjne obserwacyjne, Australian Pregnancy Register for Women with Epilepsy and Allied Disorders	Ocena wpływu na zdolności językowe	102 dzieci	Zdolności językowe dzieci ekspozowanych na VPA w monoterapii lub politerapii są istotnie niższe w porównaniu do określonej normy dla testu. Dla dzieci ekspozowanych na LTG lub CBZ (w monoterapii lub politerapii niezawierającej VPA) brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z normą.
Vajda 2012 [103, 104, 105, 106, 107, 108, 109]		Ocena teratogenności	1317 kobiet z padaczką (nowe vs stare LPP vs nieleczone LPP)	Występowanie wad wrodzonych w grupie monoterapii LTG – 12/231 (5,2%); TPM – 1/31 (3,2%); LEV – 0/22 (0%), natomiast w grupie PHT – 1/35 (2,9%), VPA – 35/215 (16,3%), CBZ – 19/301 (6,3%) i grupie nieleczonej – 6/116 (5,2%). Nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wad wrodzonych zależnego od dawki z wyj. VPA.
Reiff-Eldridge 2000 [95]	Międzynarodowy rejestr Glaxo Wellcome – Lamotrigine Pregnancy Registry	Ocena wpływu ekspozycji prenatalnej na różne leki Glaxo Wellcome, w tym LTG	123 dzieci	Publikowany % defektów płodu w populacji generalnej – 3-5%; natomiast u kobiet z padaczką – 6-9%. W rejestrze dla LTG (monoterapia lub politerapia; 1992-IX1998) natomiast 8/123 (6,5%).
Sabers 2004 [96]	Badanie obserwacyjne prospektywne (1996-2000 r.)	Ocena teratogenności	147 ciąż	Ogólne ryzyko wad wrodzonych w grupie ekspozowanej na LPP – 3,1%. W grupie LTG – 2,0%, w grupie VPA – 6,7%.

Doniesienie naukowe	Rodzaj doniesienia naukowego	Cel pracy	Populacja	Najważniejsze wyniki / wnioski
Senf 2011 [97]	<i>European Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy</i> (EURAP)	Ocena wpływu na ryzyko wad wrodzonych	7555 ciąż (do maja 2011 r.)	Ryzyko poważnych wad wrodzonych ogółem dla kobiet w ciąży stosujących LPP w monoterapii –około 6%. Ryzyko wad w grupie LTG jest relatywnie niższe niż dla innych LPP. W grupie LEV włączono do tej pory małą liczbę pacjentek i nie można na razie wyciągać jednoznacznych wniosków, ale ryzyko w tej grupie też jest niskie (2,5%).
Tomson 2006 [100]		Ocena kontroli napadów w czasie ciąży	1882 kobiet (1956 ciąż) z padaczką	58,3% kobiet było wolnych od napadów w czasie ciąży.
Tornes 2010 [101]	Różne rejestry urodzeń uwzględniające dzieci kobiet z padaczką	Porównanie różnych rejestrów (USA, UK, Australia, Finlandia, Szwecja i EURAP)	Brak danych	Wyniki różnych rejestrów nie różnią się między sobą. W wielu z nich wskazuje się, że VPA zwiększa ryzyko poważnych wad wrodzonych, natomiast w grupie CBZ i LTG ryzyko tych wad jest mniejsze, a dla TPM, LEV i OXC jest zbyt mało danych umożliwiających wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Wyniki rejestrów mogą być podobne m.in. ze względu na to, iż do niektórych z nich włączane są te same pacjentki.

9.2. Lamotrygina

Opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lamitrin® zestawienie działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania lamotryginy u pacjentów z padaczką wraz z podziałem według częstości występowania tych działań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 73). Do działań niepożądanych występujących często lub bardzo często zaliczono: ból głowy, senność, ataksję, zawroty głowy, agresję, drażliwość, drzenie, bezsenność, oczopląs, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nudności, wymioty, biegunkę, wysypkę skórą i zmęczenie. [10]

W przeglądzie Sabers 2000 do najczęściej występujących działań niepożądanych w przypadku monoterapii lamotryginą zaliczono zawroty głowy, senność, nudności, osłabienie i bóle głowy, które występowały u 8% do 20% pacjentów. [29] W przeglądzie Messenheimer 1998 na podstawie wyników 3 badań RCT (n=443) stwierdzono, że monoterapia lamotryginą jest dobrze tolerowana u dorosłych pacjentów, a większość raportowanych działań niepożądanych to objawy o łagodnym bądź umiarkowanym nasileniu. W porównaniu do karbamazepiny i fenytoiny u pacjentów stosujących lamotryginę rzadziej występują: senność, osłabienie, zawroty głowy i ataksja. Wysypka nieznacznie częściej występowała u pacjentów stosujących karbamazepinę, zaś ból głowy i bezsenność nieznacznie częściej raportowano w grupie lamotryginy. W grupie lamotryginy odnotowano również znacznie niższy odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych ogółem (9,5%) niż w grupie karbamazepiny (19,1%) i fenytoiny (18,9%), natomiast z powodu wysypki utracono 6,1%, 8,9% oraz 5,3% pacjentów odpowiednio. Ciężkie działania niepożądane obserwowane u pacjentów dorosłych stosujących monoterapię lamotryginą to wysypka, ból głowy, krwawe wymioty lub wymioty bez krwawienia oraz guz mózgu. [30]

Lamotrygina cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa u dzieci dorosłych [31, 32]. W populacji pediatrycznej stosowanie lamotryginy jest związane z niskim ryzykiem neurologicznych działań niepożądanych takich jak osłabienie, zawroty głowy i senność, czyli działań niepożądanych, które często występują w przypadku stosowania starszych leków przeciwpadaczkowych tj. karbamazepiny i fenytoiny. Nie stwierdzono również negatywnego wpływu lamotryginy na funkcje poznawcze. Zaobserwowano natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia nudności oraz infekcji dróg moczowych. Większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem lamotryginy u dzieci miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziła do przerwania terapii [31, 33].

Tabela 73. Zestawienie działań niepożądanych dla lamotryginy (na podstawie ChPL Lamitrin®) [10]

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	zmiany hematologiczne, w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza
	Nieznana	limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	zespół nadwrażliwości (w tym objawy takie jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowości w wynikach badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby, rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe, niewydolność wielonarządowa)
Zaburzenia psychiczne	Często	agresja, drażliwość
	Bardzo rzadko	splątanie, omamy, tiki
Zaburzenia układu nerwowego - w badaniach klinicznych podczas monoterapii	Bardzo często	ból głowy
	Często	senność, zawroty głowy, drżenie, bezsenność
	Niezbyt często	ataksja
	Rzadko	oczopląs
Zaburzenia układu nerwowego - podczas innych doświadczeń klinicznych	Bardzo często	senność, ataksja, zawroty głowy, ból głowy
	Często	oczopląs, drżenie, bezsenność
	Bardzo rzadko	pobudzenie, chwiejny chód, zaburzenia ruchowe, nasilenie objawów choroby Parkinsona, objawy pozapiramidowe, choreoatetozą, zwiększenie częstości napadów padaczkowych
	Nieznana	Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka - w badaniach klinicznych podczas monoterapii	Niezbyt często	podwójne widzenie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia oka - podczas innych doświadczeń klinicznych	Bardzo często	podwójne widzenie, niewyraźne widzenie
	Rzadko	zapalenie spojówek
Zaburzenia żołądka i jelit – w	Często	nudności, wymioty, biegunka

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
badaniach klinicznych podczas monoterapii		
Zaburzenia żołądka i jelit - podczas innych doświadczeń klinicznych	Bardzo często	nudności, wymioty
	Często	biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	niewydolność wątroby, zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka skórna
	Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona
	Bardzo rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	zespół rzekomotocznioowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	zmęczenie

* - bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

FDA donosi o ryzyku aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów stosujących lamotryginę. Objawy zapalenia opon mózgowych mogą obejmować ból głowy, gorączkę, sztywność karku, nudności, wymioty, wysypkę i wrażliwość na światło. W przypadku podejrzenia zapalenia opon mózgowych również inne przyczyny powinny być poddane ocenie, a pacjenci powinni być leczeni zgodnie ze wskazaniami. Przerwanie terapii lamotryginą należy rozważyć, jeśli żadna inna przyczyna zapalenia opon mózgowych nie została zidentyfikowana. FDA zidentyfikowało 40 przypadków aseptycznego zapalenia opon mózgowych (od grudnia 1994 r. do listopada 2009 r.) u pacjentów przyjmujących Lamictal® (zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci). Szacuje się, że w tym samym czasie zostało wydanych ponad czterdzieści sześć milionów recept na Lamictal®. Objawy wystąpiły od 1 dnia do 42 dni po rozpoczęciu terapii. Stwierdzono jeden zgon, aczkolwiek uznano, że powodem nie było aseptyczne zapalenie opon mózgowych. U 35 pacjentów wymagana była hospitalizacja. W większości przypadków objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia. W 15 przypadkach zaobserwowano nawrót objawów po ponownym rozpoczęciu leczenia preparatem Lamictal®. U części pacjentów z aseptycznym zapaleniem opon podstawową diagnozą był toczeń rumieniowaty układowy lub inna choroba autoimmunologiczna. Ponadto, u niektórych pacjentów stwierdzono nowe objawy ze strony innych organów, wskazujące na to, iż zapalenie opon było jedynie jedną z reakcji nadwrażliwości lub reakcji uogólnionej na lek. [34, 98]

W raporcie EMA donosi się o 9 przypadkach zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w okresie od maja 2007 do 5 lipca 2010, co łącznie dało liczbę 44 zarejestrowanych przypadków. Aczkolwiek stwierdzono, iż te nowe przypadki były o podobnym charakterze i nie wnoszą żadnych dodatkowych informacji ponad te już opublikowane w ramach wcześniejszej oceny EMA, a stosowne ostrzeżenia są umieszczone w ChPL i innych dokumentach. [35]

Wysypka skórna

Wysypka skórna jest jednym z najczęściej występujących działań niepożądanych. Niepożądane reakcje skórne występują zwykle w ciągu pierwszych 4-8 tygodni po rozpoczęciu leczenia lamotryginą. W większości przypadków wysypka ma łagodne nasilenie i ustępuje samoistnie, jednak informowano także o ciężkich przypadkach wysypki, wymagających hospitalizacji i przerwania stosowania lamotryginy. Obejmowały one także potencjalnie zagrażające życiu reakcje, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę toksyczno-rozptywną naskórka. [10, 79]

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów przyjmujących lamotryginę zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania, częstość występowania wysypek skórnych o znacznym nasileniu wynosiła około 1 na 500 pacjentów z padaczką. W około połowie tych przypadków stwierdzono zespół Stevensa-Johnsona (1 na 1000).

Ryzyko wystąpienia wysypki skórnej o znacznym nasileniu jest większe u dzieci niż u osób dorosłych. Dostępne dane pochodzące z wielu badań klinicznych wskazują, że u dzieci z padaczką częstość wysypek wymagających hospitalizacji wynosiła od 1/300 do 1/100. U dzieci początkowe objawy wysypki mogą być mylone z infekcją. Lekarze powinni brać pod uwagę możliwość wystąpienia reakcji na leczenie lamotryginą u dzieci, u których podczas pierwszych ośmiu tygodni terapii wystąpiła wysypka i gorączka.

Oprócz tego, ogólne ryzyko wysypki wydaje się wyraźnie związane z:

- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i niezgodnym z zaleceniami zbyt szybkim zwiększaniem dawki,
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z alergią lub wysypką spowodowaną stosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych w wywiadzie, ponieważ u tych pacjentów częstość występowania nieciężkiej wysypki po leczeniu lamotryginą była około trzy razy większa niż u pacjentów bez tych schorzeń w wywiadzie.

Należy natychmiast ocenić stan wszystkich pacjentów (dorośli i dzieci), u których wystąpi wysypka i odstawić leczenie lamotryginą, chyba że wysypka jest wyraźnie niezwiązana ze stosowaniem lamotryginy. Zaleca się, aby nie rozpoczynać ponownie leczenia lamotryginą u pacjentów, którzy

przerwali leczenie z powodu wysypki spowodowanej wcześniejszym leczeniem lamotryginą chyba, że potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem.

Opisywano również wysypkę stanowiącą element zespołu nadwrażliwości, związanego z różnym nasileniem objawów ogólnoustrojowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz nieprawidłowości w wynikach badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby. Zespół ten może mieć różne nasilenie kliniczne i w rzadkich przypadkach może prowadzić do wystąpienia rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy zaznaczyć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W przypadku pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie lamotryginą, jeżeli nie można ustalić innej etiologii. [10]

Kliniczne nasilenie choroby i ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych (w tym lamotryginy) wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych.

Niektórzy pacjenci, na przykład ci z zachowaniami lub myślami samobójczymi w wywiadzie, młodzi dorośli, lub pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowały znacznie nasilone myśli samobójcze, są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą. U pacjentów, u których wystąpią objawy klinicznego nasilenia choroby (w tymnowe objawy) i/lub pojawią się myśli lub zachowania samobójcze, zwłaszcza jeśli objawy te będą znacznie nasilone, pojawią się nagle, lub nie będą częścią dotychczas zgłaszanych przez pacjenta objawów, należy rozważyć zmianę postępowania terapeutycznego, w tym możliwość przerwania leczenia. [10]

Niewydolność wątroby

Po spontanicznych zgłoszeniach śmiertelnej niewydolności wątroby, również ze względu na znany związek przyczynowy między stosowaniem lamotryginy a niewydolnością wątroby, przeprowadzono gruntowny przegląd wszystkich tych przypadków. Odnotowano 12 przypadków śmiertelnej niewydolności wątroby, z tego 6 dotyczyło kobiet w wieku od 15 do 35 lat. W tym przedziale wiekowym nie stwierdzono takiego przypadku dla pacjentów płci męskiej. Co najmniej u trzech z sześciu młodych kobiet stwierdzono działania niepożądane wskazujące na zespół nadwrażliwości, w następstwie czego nastąpiła niewydolność wątroby i śmierć. U niektórych pacjentów jednocześnie stosowano kwas walproinowy, który mógł spowodować lub przyczynić się do niewydolności wątroby. Kwas walproinowy zwiększa ryzyko zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych, które to mogą

skończyć się śmiercią, a jak wiadomo kwas walproinowy hamuje glukuronidację lamotryginy, hamuje jej metabolizm i zwiększa $t_{1/2}$. W 6 przypadkach (4 kobiety, 2 mężczyzn), jednocześnie stosowano paracetamol, który może powodować śmiertelną niewydolność wątroby w przypadku przedawkowania. W 1 z 6 przypadków, paracetamol został wskazany jako prawdopodobna przyczyna śmiertelnej niewydolności wątroby. Inne czynniki ryzyka śmierci w następstwie niewydolności wątroby zostały ocenione dla każdego przypadku. [41]

Po dogłębnej analizie odnotowanych przypadków EMA nie potwierdziła wzrostu ryzyka zgonu w następstwie niewydolności wątroby u pacjentów stosujących lamotryginę. [41]

Ciąża i laktacja

Badania epidemiologiczne obejmujące całkowitą liczbę około 2000 kobiet, otrzymujących podczas ciąży lamotryginę w monoterapii, nie pozwalają wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W jednym z rejestrów odnotowano zwiększenie częstości występowania rozszczepu podniebienia lub wargi. Inne źródła danych tego nie potwierdzają. [10]

We wrześniu 2006 r. FDA wydało ostrzeżenie dotyczące stosowania lamotryginy u kobiet w ciąży, wskazując na ryzyko wad rozwojowych na podstawie wyników North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (NAAED), które sugerowały możliwy związek między ekspozycją na działanie lamotryginy stosowanej w monoterapii podczas pierwszego trymestru ciąży a ryzykiem rozszczepu wargi lub podniebienia. Wady te zgłaszane były nieliczne i nie były częścią zespołu, który obejmował też inne wady wrodzone. Spośród 564 kobiet w ciąży objętych rejestrem i stosujących monoterapię lamotryginą u 2 stwierdzono izolowany rozszczep wargi, zaś u 3 izolowany rozszczep podniebienia (łączna częstość wynosi 8,9 na 1000). Rozpowszechnienie rozszczepu podniebienia lub wargi u niemowląt, których matki nie miały padaczki w innych badaniach epidemiologicznych z USA, Australii i Europy wahały się w granicach od 0,50 do 2,16 na 1000. Inne rejestry, podobnej wielkości, kobiet w ciąży nie potwierdziły tej obserwacji. Ważność tego prawdopodobnego związku nie mogła być ustalona do czasu uzyskania dalszych danych gromadzonych w NAAED, w innych rejestrach lub za pośrednictwem innych prac badawczych. Znaczenie kliniczne tego wstępnego raportu było więc niepewne. [42]

Generalnie zaleca się stosowanie najmniejszej możliwej dawki terapeutycznej, jeżeli konieczne jest leczenie lamotryginą podczas ciąży. [10] Wyniki rejestru EURAP wskazują, że wśród ocenianych leków przeciwpadaczkowych najmniejsze ryzyko wad rozwojowych występuje u kobiet leczonych lamotryginą w dawce <300mg/dobę i karbamazepiną w dawce <400mg/dobę. [44]

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego i teoretycznie może powodować zwiększenie ryzyka uszkodzenia zarodka lub płodu przez zmniejszenie stężenia kwasu

foliowego. Można rozważyć stosowanie kwasu foliowego w przypadku planowania ciąży i we wczesnym okresie ciąży. [10]

Zmiany fizjologiczne w okresie ciąży mogą wpływać na stężenie i (lub) skuteczność terapeutyczną lamotryginy. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu stężenia lamotryginy w osoczu podczas ciąży, z potencjalnym zagrożeniem utraty kontroli nad napadami padaczkowymi. Stężenie lamotryginy po urodzeniu może gwałtownie wzrastać, z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki. Z tego względu należy monitorować stężenie lamotryginy w surowicy przed ciążą, podczas ciąży i po ciąży, jak również zaraz po urodzeniu. W razie potrzeby dawka powinna być dostosowana w celu utrzymania stężenia lamotryginy w surowicy na tym samym poziomie co przed ciążą, lub dostosowana zgodnie z odpowiedzią kliniczną. Oprócz tego po urodzeniu należy monitorować działania niepożądane zależne od dawki. [10]

W pracy Meador 2009 wykazano, że lamotrygina stosowana u kobiet w ciąży nie wpływa na wzrost ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych w przeciwieństwie do walproinianu w wysokich dawkach (>80 mg/dobę). [45]

Dane wskazują, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego. U niektórych niemowląt karmionych piersią stężenia lamotryginy w surowicy osiągały wartości, przy których mogą występować efekty farmakologiczne. Należy ocenić, czy potencjalne korzyści z karmienia piersią przewyższają potencjalne ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia. Jeżeli kobieta leczona lamotryginą zdecyduje się karmić piersią, niemowlę należy monitorować pod kątem działań niepożądanych. [10]

SUDEP

Dostępne dowody naukowe nie potwierdzają wzrostu ryzyka SUDEP u pacjentów stosujących lamotryginę. [47] W pracy Leestma 1997 oceniono, iż ryzyko SUDEP w grupie leczonych lamotryginą jest porównywalne z ryzykiem SUDEP w grupie pacjentów z ciężką postacią padaczki [77].

Wyniki pracy LAM116318, w której uwzględniono wyniki badań z grupą kontrolną (lamotrygina vs aktywne leczenie lub placebo) opublikowanych w latach 1984-2009, wskazują na brak różnic w odniesieniu do ryzyka SUDEP pomiędzy porównywanymi grupami niezależnie od przyjętej definicji SUDEP lub metodyki badań. [48]

Tabela 74. Wyniki badania LAM116318

Punkt końcowy	Badania z grupą kontrolną placebo		Badania z aktywną grupą kontrolną		Badania typu "cross-over" z grupą kontrolną placebo	
	LTG (N=1 093)	PLC (N=823)	LTG (N=3061)	Gr. kontrolna (N=2308)	LTG (N=477)	PLC (N=456)
Rodzaj terapii (liczebność)						
Definitywne lub prawdopodobne SUDEP w trakcie leczenia	0	2 (0,24%)	4 (0,13%)	1 (0,04%)	0	1 (0,22%)

Punkt końcowy	Badania z grupą kontrolną placebo		Badania z aktywną grupą kontrolną		Badania typu "cross-over" z grupą kontrolną placebo	
Definitywne, prawdopodobne lub możliwe SUDEP w trakcie leczenia	0	2 (0,24%)	7 (0,23%)	2 (0,09%)	0	1 (0,22%)
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie leczenia	0	3 (0,36%)	16 (0,52%)	9 (0,39%)	0	1 (0,22%)
SAE prowadzące do zgonu, n (%)	1 (<1%)	3 (<1%)	20 (<1%)	12 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
SAE prowadzące do zgonu w trakcie leczenia*, n (%)	0	3 (<1%)	16 (<1%)	9 (<1%)	0	1 (<1%)

*- podczas leczenia i do 2 tygodni po zakończeniu leczenia

W pracy Duncan 2011 wśród czynników ryzyka SUDEP wymienia się: brak kontroli uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, politerapię lekami przeciwpadaczkowymi, płeć męską, wczesny początek choroby i objawową etiologię oraz jako prawdopodobny/możliwy - terapię lamotryginą [49]. W pracy Aurlen 2012 przedstawiono wyniki rejestru norweskiego. Od sierpnia 1995 r. do lipca 2005 r. stwierdzono 26 przypadków SUDEP, z tego 16 definitywnych, 3 określono jako prawdopodobne i 7 jako możliwe[50]. 10 z 26 zmarłych pacjentów (w tym 9 kobiet) stosowało lamotryginę. Częstość występowania SUDEP u pacjentów leczonych lamotryginą została oszacowana na poziomie 3,9 na 1000 pacjento-lat, w porównaniu z 0,5 na 1000 pacjento-lat dla tych, którzy nie stosowali leków przeciwpadaczkowych ($p < 0,001$). Karbamazepina i lamotrygina zostały uznane za czynniki ryzyka SUDEP w innych wcześniej przeprowadzonych badaniach kliniczno-kontrolnych [51, 52]. Lamotrygina w leczeniu idiopatycznej padaczki uogólnionej również została wskazana jako potencjalny czynnik ryzyka SUDEP w innej pracy [53]. Analiza Hesdorffer 2012 wskazuje z kolei, że żaden z leków przeciwpadaczkowych stosowany w monoterapii lub w politerapii nie ma istotnego wpływu na wzrost ryzyka SUDEP, a ryzyko SUDEP zwiększa występowanie licznych niekontrolowanych napadów uogólnionych toniczno-klonicznych ($OR=19,1$ [11,8; 31,0]). Analiza w grupie pacjentów stosujących lamotryginę oraz inne leki przeciwpadaczkowe nie wykazała, by wpływały one na wzrost ryzyka SUDEP ($OR=1,5$ [0,4; 6,2] i $OR=1,1$ [0,6; 1,9] odpowiednio). [54]

Reduktaza dihydrofolianowa

Lamotrygina wykazuje słabe działanie hamujące na reduktazę kwasu dihydrofoliowego, więc podczas długotrwałego leczenia istnieje możliwość zaburzeń metabolizmu folianów. Jednak w przypadku długotrwałego stosowania u ludzi (przez okres do 1 roku) lamotrygina nie powodowała znaczących zmian stężenia hemoglobiny, średniej objętości krwinek ani stężeń folianów w surowicy albo erytrocytach, a podczas stosowania leku przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian stężeń folianów w krwinkach czerwonych.[10]

Niewydolność nerek

W badaniach, w których pojedynczą dawkę podawano pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek, stężenia lamotryginy w osoczu nie ulegały istotnej zmianie. U pacjentów z niewydolnością nerek może dochodzić do kumulacji metabolitu glukuronidowego; dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek. [10]

Rozwój dziecka

Brak danych dotyczących wpływu lamotryginy na wzrost, dojrzewanie płciowe, rozwój poznawczy, emocjonalny i behawioralny u dzieci. [10]

Odnaleziono jedno doniesienie naukowe oceniające wpływ lamotryginy w monoterapii na wzrost dzieci z padaczką (Ueberall 2001). Do badania włączono 103 dzieci. Nie wykazano, by monoterapia lamotryginą wpływała na wzrost leczonych nią dzieci, niezależnie od wieku chorych, płci lub długości leczenia przeciwpadaczkowego. [102]

Środki ostrożności dotyczące leczenia padaczki

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, nagłe odstawienie lamotryginy może spowodować nawrót napadów padaczkowych. Jeżeli lek nie musi być nagle odstawiony ze względów bezpieczeństwa (np. wysypka), jego dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres dwóch tygodni. W literaturze istnieją doniesienia, że ciężkie napady padaczkowe ze stanem padaczkowym, mogą prowadzić do rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych, niewydolności wielonarządowej oraz rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego, które czasami prowadzą do zgonu. Podobne przypadki obserwowano w związku ze stosowaniem lamotryginy. [10]

Może wystąpić znaczące klinicznie zwiększenie częstości napadów padaczkowych zamiast jego zmniejszenia. U pacjentów z więcej niż jednym typem napadów, należy przeanalizować korzyści dotyczące kontroli jednego typu napadów w stosunku do jakiegokolwiek pogorszenia objawów innego typu napadów. Objawy napadów mioklonicznych mogą ulec pogorszeniu po zastosowaniu lamotryginy. Dane sugerują, że odpowiedź na leczenie w połączeniu z induktorami enzymów jest mniejsza niż w przypadku połączenia z lekami przeciwpadaczkowymi nie indukującymi enzymów. Przyczyny nie są jasne. U dzieci stosujących lamotryginę w leczeniu typowych napadów nieświadomości, skuteczność może nie być podtrzymywana u wszystkich pacjentów. [10]

9.3. Karbamazepina

Opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Amizepin® zestawienie działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania karbamazepiny wraz z podziałem według częstości występowania tych działań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 75). Do działań

niepożądanych występujących często lub bardzo często zaliczono: leukopenię, trombocytopenię, eozynofilię, zawroty głowy, ataksję, senność, zmęczenie, ból głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (np. niewyraźne widzenie), nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, skórne reakcje nadwrażliwości, pokrzywkę, obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, zwiększoną aktywność transpeptydazy-glutamyłowej w wyniku indukcji enzymów wątrobowych- zwykle bez znaczenia klinicznego, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej, hiponatremię i zmniejszenie osmolalności osocza w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego ADH, co niekiedy może prowadzić do zatrucia wodnego z letargiem, wymiotami, bólem głowy, splątaniem i zaburzeniami neurologicznymi. [12]

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

- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, ból głowy, ataksja, senność, zmęczenie, podwójne widzenie;
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty;
- skórne reakcje nadwrażliwości. [12]

Nasilenie działań niepożądanych jest zależne od dawki. Objawy na ogół przemijają po kilku dniach samoistnie lub po krótkim okresie stosowania zmniejszonej dawki. Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą wynikać z przedawkowania karbamazepiny lub znacznych wahań jej stężenia w osoczu. W takich przypadkach zaleca się monitorowanie stężenia leku w osoczu oraz podawanie dawki dobowej leku w 3 lub 4 dawkach podzielonych. [12]

Tabela 75. Zestawienie działań niepożądanych dla karbamazepiny (na podstawie ChPL Amizepin®) [12]

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
Zaburzenia serca	Rzadko	zaburzenia przewodnictwa w sercu
	Bardzo rzadko	bradykardia, arytmia, blokada AV z omdleniem, zastoinowa niewydolność krążenia, nasilenie choroby wieńcowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	leukopenia
	Często	trombocytopenia, eozynofilia
	Rzadko	leukocytoza, powiększenie węzłów chłonnych, niedobór kwasu foliowego
	Bardzo rzadko	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, aplazja krwinek czerwonych, niedokrwistość megaloblastyczna, ostra przerywana porfiria, retikulocytoza i być może niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu	Bardzo często	zawroty głowy, ataksja, senność, zmęczenie

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
nerwowego	Często	ból głowy
	Niezbyt często	nietyczne mimowolne ruchy (np. drżenie, dystonia, tiki), oczopląs
	Rzadko	dyskineza ustno-twarzowa, zaburzenia okoruchowe, zaburzenia mowy (np. dyzartria lub mowa zamazana), zaburzenia choreoatetotyczne, zapalenie nerwów obwodowych, parestezje, osłabienie mięśni i objawy niedowładu Odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego. Związek przyczynowy ze stosowaniem karbamazepiny nie został w pełni ustalony.
Zaburzenia oka	Często	podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (np. niewyraźne widzenie)
	Bardzo rzadko	zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	zaburzenia słuchu np. szum uszny, zwiększenie ostrości słuchu, niedosłuch odbiorczy, zmiana odczuwania wysokości tonów
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	nadwrażliwość płucna charakteryzująca się np. gorączką, dusznością, zapaleniem płuc lub nietycznym zapaleniem płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, wymioty
	Często	suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	biegunka, zaparcia
	Rzadko	bóle brzucha
	Bardzo rzadko	zaburzenia smaku, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zapalenie trzustki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	śródmiaższowe zapalenie i niewydolność nerek, białkomocz, krwimocz, skąpomocz, zwiększone stężenie mocznika/ azotemia, częste oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zaburzenia seksualne, impotencja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	skórne reakcje nadwrażliwości, pokrzywka
	Niezbyt często	złuszczające zapalenie skóry i erytrodermia
	Rzadko	zespół toczniopodobny, świąd
	Bardzo rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, uczulenie na światło, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, trądzik, pocenie się, wypadanie włosów Bardzo rzadko występowało nadmierne owłosienie, ale związek przyczynowy ze stosowaniem CBZ nie został w pełni ustalony.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	bóle stawów, bóle lub skurcze mięśni
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, hiponatremia i zmniejszenie osmolalności osocza w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego ADH, co niekiedy może prowadzić do zatrucia wodnego z letargiem,

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
		wymiotami, bólem głowy, splątaniem, zaburzeniami neurologicznymi
	Bardzo rzadko	zwiększenie wydzielania prolaktyny z (lub bez) objawami takimi jak mlekotok, ginekomastia, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych tarczycy; zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (FT ₄ , T ₄ , T ₃) i zwiększenie stężenia TSH, zwykle bez objawów klinicznych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	zaburzenia metabolizmu kości (zmniejszenie stężenia wapnia i 25-OH-cholekalcyferolu w osoczu), prowadzące do rozmiękania kości, zwiększone stężenie cholesterolu, w tym frakcji HDL i triglicerydów
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	nadciśnienie lub niedociśnienie
	Bardzo rzadko	zapaść krążeniowa, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzep z zatorami (np. zator tętnicy płucnej)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	zaburzenia wynikające z opóźnionej wielonarządowej nadwrażliwości, takie jak: gorączka, wysypka skórna, zapalenie naczyń, powiększenie węzłów chłonnych, zaburzenia chłoniakopodobne, bóle stawów, leukopenia, eozynofilia, powiększenie wątroby śledziony z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby Zaburzenia czynności mogą dotyczyć również innych narządów, np. płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy.
	Bardzo rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z drgawkami klonicznymi mięśni i obwodową eozynofilią, anafilaksją, obrzęk naczyń ruchomych. Jeśli wystąpią takie reakcje nadwrażliwości, CBZ należy natychmiast odstawić.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększona aktywność transpeptydazy-glutamyłowej w wyniku indukcji enzymów wątrobowych, zwykle bez znaczenia klinicznego
	Często	zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej
	Niezbyt często	zwiększona aktywność aminotransferaz
	Rzadko	zapalenie wątroby wywołane przez zastój żółci, miąższowe lub typu mieszanego, żółtaczką
	Bardzo rzadko	ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	nieprawidłowości spermatogenezy (spadek liczby i/lub ruchliwości plemników)
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	omamy (wizualne lub słuchowe), depresja, brak apetytu, niepokój, zachowania agresywne, pobudzenie, splątanie
	Bardzo rzadko	uczynnienie psychozy

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

Ryzyko samobójstwa

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza

randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania karbamazepiny. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza. [12]

Zaburzenia skórne

Karbamazepina może powodować łagodne zmiany skórne. Mają one przemijający charakter i zwykle ustępują po kilku dniach lub tygodniach leczenia. W przypadku ich zaostrenia lek należy odstawić. W raporcie EMA sugeruje się, aby nie rozpoczynać terapii ponownie tym samym lekiem przeciwpadaczkowym, po którym wystąpiły reakcje skórne. [12]

U pacjentów przyjmujących karbamazepinę istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i potencjalnie stanowiących zagrożenie dla życia pacjentów - zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej nekrolizy naskórka. Szczególnie narażone są osoby pochodzenia chińskiego i tajskiego z pozytywnym wynikiem w kierunku obecności allelu HLA-B*1502. Po przyjęciu karbamazepiny przez niektórych Chińczyków lub Tajów dochodziło u nich do rozwoju ciężkiej reakcji skórnej zwanej zespołem Stevensa-Johnsona. Dodatni wynik testu na obecność wymienionego allelu wskazuje, że nie należy rozpoczynać leczenia karbamazepiną, chyba, że jest to jedyna możliwość leczenia. U pacjentów, u których wynik testu na obecność allelu HLA-B*1502 był ujemny ryzyko zespołu Stevensa-Johnsona jest niewielkie, chociaż w bardzo rzadkich przypadkach może on wystąpić. Nie jest do końca wiadomo, ze względu na brak dostępnych danych, czy pacjenci pochodzenia południowo- i wschodnio-azjatyckiego są w grupie podwyższonego ryzyka. Nie wykazano natomiast związku między obecnością allelu HLA-B*1502 u pacjentów rasy kaukaskiej a występowaniem zespołu Stevensa-Johnsona. [12]

W komunikacie opublikowanym przez FDA w dniu 12 grudnia 2007 r. oprócz zespołu Stevensa-Johnsona u osób z pozytywnym wynikiem na obecność allelu HLA-B*1502 wskazuje się również na podwyższone ryzyko toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). U ponad 90% pacjentów leczonych karbamazepiną, u których wystąpił SJS lub TEN, reakcja ta nastąpiła w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia. Zatem u pacjentów, niezależnie od pochodzenia etnicznego lub genotypu (nawet z dodatnim HLA-B*1502), którzy są leczeni karbamazepiną dłużej niż kilka miesięcy, ryzyko SJS / TEN jest niskie. Szacowany poziom ryzyka SJS / TEN związany z przyjmowaniem karbamazepiny w krajach o populacji, w której dominuje rasa kaukaska jest dość niski i wynosi od 1 do 6 na 10 000 nowych przypadków poddanych leczeniu karbamazepiną. [55]

Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna

U pacjentów stosujących karbamazepinę istnieje ryzyko niedokrwistości aplastycznej i agranulocytozy. Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że ryzyko wystąpienia tych reakcji jest 5 do 8 razy większe niż w populacji ogólnej. W populacji ogólnej ryzyko agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej jest niskie, zapadalność wynosi odpowiednio 6 przypadków / 1 mln ludności oraz 2 przypadki / 1 mln ludności. W większości przypadków leukopenia ma przebieg łagodny. Jeśli u pacjenta, w trakcie leczenia karbamazepiną, przeprowadzone badania laboratoryjne wskazują na obniżony poziom białych ciałek krwi lub płytek krwi, pacjent powinien być ściśle monitorowany. Odstawienie leku należy rozważyć szczególnie, jeśli wystąpią zmiany wskazujące na uszkodzenie szpiku kostnego. [56]

Ciąża i laktacja

Brak kontrolowanych badań z zastosowaniem karbamazepiny u kobiet ciężarnych. Dane epidemiologiczne wskazują na możliwość wystąpienia wrodzonych deformacji płodów, w tym również rozszczepu kręgosłupa. [12]

Karbamazepina może być stosowana u kobiet w ciąży lub u kobiet planujących zajść w ciążę tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu. U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie karbamazepiny, jeżeli to możliwe, w monoterapii. Badania retrospektywne wskazują na istnienie mniejszego ryzyka uszkodzenia płodu w przypadku monoterapii produktem przeciwdrgawkowym niż w razie terapii skojarzonej. [12] Wyniki rejestru EURAP [44] wskazują, że wśród ocenianych leków przeciwpadaczkowych najmniejsze ryzyko wad występuje u kobiet leczonych lamotryginą w dawce <300 mg/dobę i karbamazepiną w dawce <400 mg/dobę.

Jeśli lek przeciwdrgawkowy stosowany jest w celu zapobiegania dużym napadom drgawkowym, nie należy nagle przerywać leczenia, ponieważ istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia stanu drgawkowego z towarzyszącą hipoksją i zagrożeniem życia. Nie można wykluczyć, że same napady drgawek padaczkowych mogą wywołać uszkodzenie płodu. Potomstwo matek chorych na padaczkę, niepoddanych leczeniu jest objęte większym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych, w tym malfornacji. Odnotowano, że karbamazepina, jak większość leków przeciwpadaczkowych, zwiększa prawdopodobieństwo wad rozwojowych, choć brak rozstrzygających wyników badań kontrolnych z zastosowaniem karbamazepiny w monoterapii. [12]

W następstwie stosowania karbamazepiny zgłaszano przypadki wad rozwojowych i malfornacji, włączając rozszczep kręgosłupa, oraz innych wad wrodzonych, np.: wad twarzoczaszki, malfornacji sercowo-naczyniowych, spodziectwa oraz zaburzeń wieloukładowych. Należy poinformować

pacjentkę o zwiększonym ryzyku malformacji w przypadku terapii karbamazepiną oraz zapewnić możliwość wykonania badań przedurodzeniowych. [12]

Odnotowano, że niedobór kwasu foliowego zwykle występujący w okresie ciąży może nasilać się w przypadku stosowania leków przeciwpadaczkowych. Niedobór kwasu foliowego w okresie ciąży może przyczyniać się do wzrostu częstości wad wrodzonych u potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe. Zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego przed zajściem w ciążę i w czasie jej trwania. [12]

W celu przeciwdziałania powikłaniom krwotocznym u dziecka, zaleca się profilaktyczne podawanie witaminy K₁ matce w ostatnich tygodniach ciąży i noworodkowi zaraz po urodzeniu. [12]

Odnotowano nieliczne przypadki napadów drgawkowych oraz depresji oddechowej u noworodków w związku z przyjmowaniem przez matkę karbamazepiny w skojarzeniu z innym lekiem przeciwdrgawkowym. W nielicznych przypadkach obserwowano objawy takie jak: wymioty, biegunka i/lub zaburzenia odżywiania wskazujące na wystąpienie u noworodków zespołu odstawiennego w następstwie działania karbamazepiny przyjmowanej przez matkę. [12]

W pracy Meador 2009 wykazano, że karbamazepina stosowana u kobiet w ciąży nie wpływa na wzrost ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych w przeciwieństwie do walproinianu w wysokich dawkach (>80 mg/dobę). [45]

Karbamazepina przenika do mleka kobiet karmiących, a jej stężenie w mleku wynosi nawet 60% stężenia w osoczu. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt, nie należy karmić piersią w czasie przyjmowania leku. [12]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną należy przeprowadzić dokładny wywiad w kierunku przebytych chorób, jak również badanie fizykalne pacjenta. Przez cały okres leczenia pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską. W razie wystąpienia objawów niepożądanych takich jak: gorączka, ból gardła, wysypka, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, siniaczenie, punkcikowate i plamiste wybroczyny, należy przerwać leczenie i natychmiast zgłosić się do lekarza. Należy przy tym pamiętać, że nagłe odstawienie leku przeciwdrgawkowego może przyspieszyć wystąpienie napadu lub stanu drgawkowego. [12]

Karbamazepinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z mieszanymi napadami padaczkowymi, włączając napady nietypowe, ponieważ u tych pacjentów może się zwiększyć częstość występowania drgawek uogólnionych. [12]

Należy dokładnie rozważyć korzyści leczenia w stosunku do potencjalnego ryzyka, szczególnie u pacjentów, u których przerwano leczenie karbamazepiną, a także u których w wywiadzie

występowały zaburzenia czynności układu krążenia, wątroby i nerek oraz układu krwiotwórczego, w tym również działania niepożądane po zastosowaniu innych leków; z uwagi na możliwość wystąpienia anemii aplastycznej. [12]

Należy wziąć pod uwagę możliwość uczynnienia utajonej psychozy szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. [12]

Badania diagnostyczne

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania krwi (płytki krwi, retikuloocyty, poziom żelaza). Jeśli w trakcie leczenia zmniejszy się liczba leukocytów lub płytek krwi, należy bardzo dokładnie zbadać pacjenta i rozważyć ewentualne odstawienie leku, szczególnie jeśli wystąpią zmiany wskazujące na uszkodzenie szpiku kostnego. Wskazana jest cotygodniowa kontrola stanu pacjenta podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia; następnie okresowo (co miesiąc w czasie 2-3 lat leczenia). [12]

Wskazana jest kontrola wskaźników czynnościowych wątroby przed i w czasie leczenia karbamazepiną. Pogorszenie się czynności wątroby jest wskazaniem do odstawienia leku. Wskazana jest również kontrola moczu i azotu mocznika we krwi przed i w czasie leczenia, ponieważ po karbamazepinie występowały zaburzenia czynności nerek. Zaleca się także przed i w trakcie leczenia kontrolę narządu wzroku (badanie za pomocą lampy szczelinowej, badanie dna oka, tonometria), ponieważ po karbamazepinie mogą pojawić się zmiany w obrębie tego narządu. Ponieważ karbamazepina wykazuje słabe działanie antycholinergiczne, należy zachować ostrożność u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym. [12]

Karbamazepina wpływa na wyniki testów określających czynność tarczycy (obniża wartości) oraz może wpływać na wyniki testów ciążowych. Obserwowano hiponatremię po leczeniu karbamazepiną lub karbamazepiną równocześnie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi albo niektórymi lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd, furosemid). [12]

9.4. Walproinian

Opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Convulex® zestawienie działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania walproinianu wraz z podziałem według częstości występowania tych działań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 76). Do działań niepożądanych występujących często lub bardzo często zaliczono: podrażnienie układu pokarmowego, łagodną hiperamonemię (objawiającą się wymiotami, ataksją i zaburzeniem świadomości), drżenie, parestezję, trombocytopenię, łagodne odwracalne zahamowanie czynności

szpiku oraz utratę włosów. W wielu przypadkach nie podano dokładnej częstości występowania działań niepożądanych. [14]

Tabela 76. Zestawienie działań niepożądanych dla walproinianu (na podstawie ChPL Convulex®) [14]

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, porfiria
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Podrażnienie układu pokarmowego
	Rzadko	Zapalenie trzustki czasami zakończone zgonem, nudności
	Brak danych	Zwiększenie łaknienia, a co za tym idzie wzrost masy ciała, wymioty, biegunka, anoreksja, zaparcia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Łagodna hiperamonemia (objawiająca się wymiotami, ataksją i zaburzeniem świadomości)
	Rzadko	obrzęki
	Brak danych	Hiperamonemia bez zmian w próbach czynnościowych wątroby lub hiperamonemia powiązana z objawami neurologicznymi
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Drżenie, parestezja
	Niezbyt często	Splątanie, czasami przechodzące w otępienie, czasami powiązane z halucynacjami lub drgawkami
	Rzadko	Ataksja, zawroty głowy, uspokojenie polekowe, letarg, encefalopatia, śpiączka, agresja, hiperaktywność, degradacja zachowania, szum w uszach, utrata słuchu, ból głowy, oczopląs
	Bardzo rzadko	Objawy pozapiramidowe, w tym parkinsonizm lub przemijająca demencja związana z przemijającą atrofią mózgu
	Może wystąpić	Zwiększona czujność
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Trombocytopenia, łagodne odwracalne zahamowanie czynności szpiku
	Rzadko	Niedokrwistość, leukopenia lub pancytopenia
	Brak danych / sporadycznie	Izolowana redukcja fibrynogenu, wydłużenie czasu krwawienia, agranulocytoza, limfocytoza
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Przemijająca i (lub) zależna od dawki leku utrata włosów
	Rzadko	Porfiria, trądzik, reakcje skórne tj. wysypka osutkowa
	Bardzo rzadko	Nadmierne owłosienie
	Pojedyncze przypadki	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Brak miesiączki lub nieregularne cykle miesiączkowe
	Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia nerek i dróg	Rzadko	Przemijający zespół Fanconiego podczas leczenia walproinianem;

Typ zaburzeń	Częstość występowania*	Działania niepożądane
moczowych		mechanizm powstania tego zaburzenia nie jest znany
	Bardzo rzadko	Mimowolne oddawanie moczu
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Zapalenie naczyń, liszaj rumieniowaty uogólniony
	Brak danych	Istnieją doniesienia o reakcjach alergicznych (od wysypki do reakcji nadwrażliwości)
Zaburzenia psychiczne	Brak danych	depresja

* - brak definicji w ChPL Convulex®; przyjmuje się, iż bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Wątroba

Zaburzenia czynności wątroby, włączając niewydolność wątroby, występowały u pacjentów stosujących kwas walproinowy lub walproinian sodu. Zwiększone ryzyko występuje u dzieci, szczególnie w wieku poniżej trzech lat i dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi i zwrodnieniowymi, chorobą organiczną mózgu lub ciężkimi zaburzeniami związanymi z niedorozwojem umysłowym. Zaburzenia czynności wątroby występują głównie w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia; najczęściej między 2 a 12 tygodniem leczenia i zwłaszcza podczas stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych. W tej grupie wiekowej preferowana jest monoterapia.

[14]

Kliniczne objawy są bardziej pomocne od laboratoryjnych metod rozpoznawania wczesnych stadiów niewydolności wątroby. Ciężka lub śmiertelna hepatotoksyczność może być poprzedzona niespecyficznymi objawami, zwykle nagłymi, jak utrata kontroli nad napadami, złe samopoczucie, osłabienie, letarg, obrzęk, anoreksja, wymioty, bóle brzucha, senność, żółtaczka. Są to wskazania do natychmiastowego odstawienia leku. Pacjent powinien być poinformowany o konieczności powiadomienia lekarza o każdym z tych objawów. Trudno jest określić, które z badań jest właściwe, ale parametr badania, które odzwierciedla syntezę białek, np. czas protrombinowy ma największe znaczenie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednoczesne podawanie salicylanów powinno być przerwane, ponieważ mają one tę samą drogę przemian metabolicznych, co zwiększa ryzyko niewydolności wątroby. [14]

Hematologia

Przed rozpoczęciem leczenia, a także przed zabiegami chirurgicznymi, lekarz powinien sprawdzić za pomocą odpowiednich badań (morfologia, czas krwawienia i krzepnięcia), że nie ma ryzyka

komplikacji związanych z krwawieniem. Pacjenci ze stwierdzonym w wywiadzie zaburzeniem czynności szpiku kostnego powinni być dokładnie monitorowani. [14]

Trzustka

Ciężkie zapalenia trzustki, mogące powodować zgon, były rzadko stwierdzone. Ryzyko zgonu występuje częściej u małych dzieci i zmniejsza się wraz z wiekiem. Ciężkie napady lub ciężkie zaburzenia neurologiczne w połączeniu ze stosowaniem leków przeciwdrgawkowych mogą być czynnikiem ryzyka prowadzącym do ciężkiego zapalenia trzustki. Niewydolność wątroby i zapalenie trzustki zwiększają ryzyko zgonu. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności konsultacji z lekarzem natychmiast, jeżeli pojawią się objawy zapalenia trzustki (np. bóle brzucha, nudności, wymioty). Należy przeprowadzić badania (stężenie amylazy w surowicy) u pacjenta, u którego występują objawy sugerujące zapalenie trzustki. Jeśli zapalenie trzustki zostanie stwierdzone, należy odstawić stosowanie leku. Pacjenci ze stwierdzonym w wywiadzie zapaleniem trzustki, powinni być ściśle monitorowani. [14]

Zwiększenie masy ciała

Walproinian bardzo często powoduje zwiększenie masy ciała, który może być progresywny. Wszyscy pacjenci powinni być ostrzeżeni o ryzyku zwiększenia masy ciała, w celu podjęcia działań minimalizujących te działanie niepożądane. [14]

Toczeń rumieniowaty układowy

Walproinian może, chociaż rzadko, spowodować toczeń rumieniowaty układowy lub nasilić występujący już toczeń rumieniowaty układowy. [14]

Zwiększone stężenie amoniaku we krwi

Jeżeli podejrzewany jest niedobór enzymatyczny w cyklu przemiany mocznika, należy przeprowadzić badania metabolizmu przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ walproinian może powodować zwiększenie stężenia amoniaku we krwi i wystąpienie śpiączki. U dzieci z wywiadem świadczącym o niewyjaśnionych objawach dotyczących przewodu pokarmowego (brak apetytu, wymioty), o epizodach śpiączki, opóźnieniu rozwoju umysłowego lub o przypadkach występowania w rodzinie śmierci noworodków lub dzieci, należy przed rozpoczęciem leczenia walproinianem wykonać metaboliczne badania, zwłaszcza stężenie amoniaku we krwi na czczo i po posiłku.[14]

Hormon tarczycy

W zależności od stężenia w osoczu, walproinian może rozproszyć hormon tarczycy z osocza, miejsca wiązania białek i zwiększyć ich metabolizm, co może prowadzić do fałszywego rozpoznania niedoczynności tarczycy. [14]

Nerki

U pacjentów z niewydolnością nerek może wystąpić zwiększenie stężenia frakcji wolnej walproinianu w surowicy krwi i konieczność zmniejszenia dawki leku.[14]

Dzieci

U dzieci przed jednoczesnym podaniem salicylanów należy rozważyć ryzyko toksycznego działania na wątrobę i ryzyko wystąpienia krwawienia. U dzieci poniżej 3 lat zaleca się stosowanie walproinianu w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub zapalenia trzustki. Należy unikać jednoczesnego stosowania salicylanów u dzieci poniżej 3 lat z powodu ryzyka toksycznego działania na wątrobę. [14]

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny rozpoczynać leczenia kwasem walproinowym bez specjalistycznej porady neurologa. Kwas walproinowy jest lekiem przeciwdrgawkowym z wyboru u pacjentek z występującym pewnym typem padaczki, jak napady padaczkowe uogólnione, z drgawkami lub bez drgawek klonicznych mięśni i wrażliwością na światło. W przypadku padaczki częściowej, walproinian powinien być stosowany wyłącznie u pacjentek nie odpowiadających na inne leczenie. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o potencjalnym wpływie teratogennym leku na płód. [14]

Ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu u kobiet z padaczką w okresie ciąży przedstawia się następująco:

Ryzyko związane z padaczką i produktami przeciwpadaczkowymi:

Badania epidemiologiczne sugerują związek między wpływem kwasu walproinowego na płód a ryzykiem opóźnienia w rozwoju. Wiele czynników, włączając padaczkę występującą u matki, może mieć na to wpływ; trudno jest określić znaczenie wpływu choroby i leczenia przeciwpadaczkowego na powstawanie tych wad u dzieci. [14]

Ryzyko związane z walproinianem:

Zwiększona częstość występowania wad rozwojowych (włączając wady twarzoczaszki, spodiectwo oraz liczne deformacje głównie kończyn) została wykazana u potomstwa matek z padaczką leczoną walproinianem. Stosowanie walproinianu związane jest z występowaniem wad cewy nerwowej, jak rozszczep kręgosłupa z przepukliną oponowo-rdzeniową oraz rozszczep kręgosłupa tylny. Częstość występowania tych defektów została określone na poziomie 1-2%. [14]

FDA donosi, że ryzyko wad rozwojowych jest szczególnie wysokie w trakcie pierwszego trymestru, w czasie którego kobieta często nie wie, że jest w ciąży. W Stanach Zjednoczonych około 1 na 1500

dzieci rodzi się z wadą cewy nerwowej. Ryzyko wad cewy nerwowej jest znacznie większe (ok. 5%) u dzieci urodzonych przez matki leczone walproinianem podczas pierwszych 12 tygodni ciąży. [57]

FDA powołując się na rejestr NAAED wskazuje, że ryzyko wad rozwojowych u potomstwa kobiet leczonych walproinianem jest 4 razy wyższe niż u dzieci kobiet stosujących inne leki przeciwpadaczkowe. Wg rejestru NAAED wskaźnik wad rozwojowych wynosił 10,7% [6,3%; 16,9%] u dzieci kobiet, które w czasie ciąży stosowały monoterapię walproinianem w dawce średnio 1000 mg/dobę (od 500 do 2000 mg/dobę). Natomiast wskaźnik ten w grupie 1048 kobiet z padaczką, które w czasie ciąży otrzymywały monoterapię innym lekiem przeciwpadaczkowym wynosił 2,9% [2,0%; 4,1%]. Szesnaście wad wrodzonych (cewy nerwowej, twarzoczaszki, wady rozwojowe układu krążenia oraz wady rozwojowe dotyczące innych układów ciała) stwierdzono u potomstwa 149 kobiet, które stosowały walproinian w czasie ciąży. [57]

W dniu 30 czerwca 2011 roku FDA poinformowało, że u dzieci matek stosujących walproinian w czasie ciąży występuje podwyższone ryzyko uzyskania niższego wyniku w testach mierzących funkcje poznawcze (IQ i inne) niż u dzieci matek, które stosowały inne leki przeciwpadaczkowe. Dane te zostały uzyskane z badań epidemiologicznych, w których odpowiednie testy były przeprowadzane u dzieci w wieku od 3 do 16 lat. W testach mierzono różne obszary m.in. inteligencję, abstrakcyjne myślenie oraz zdolność rozwiązywania problemów. W największym ze zidentyfikowanych badań, prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii stwierdzono, że dzieci w wieku 3 lat ekspozowane prenatalnie na walproinian uzyskały gorszy wynik w skali DAS niż dzieci ekspozowane prenatalnie na monoterapię lamotryginą, karbamazepiną lub fenytoiną. Długofalowe skutki stosowania walproinianu w okresie ciąży dla rozwoju funkcji poznawczych nie są znane. Nie jest również wiadomo, czy te efekty występują, gdy ekspozycja płodu na walproinian jest ograniczona np. do pierwszego trymestru, a nie całego okresu ciąży. [58]

Wyniki australijskiego rejestru wskazują, że ryzyko wad rozwojowych dzieci związanych ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych przez matki w czasie ciąży w większym stopniu jest uzależnione od stosowania walproinianu niż politerapii samej z siebie oraz że stosowanie starszych leków przeciwpadaczkowych, w tym walproinianu w wysokich dawkach maleje wśród kobiet w ciąży. [59]

W przeglądzie systematycznym Harden 2009 stwierdzono, że ekspozycja płodu na walproinian w pierwszym trymestrze ciąży wpływa z dużym prawdopodobieństwem bardziej na wzrost ryzyka poważnych wad wrodzonych niż w przypadku karbamazepiny oraz prawdopodobnie fenytoiny lub lamotryginy. W porównaniu z grupą kobiet z padaczką, u których nie stosowano leków przeciwpadaczkowych, walproinian zwiększa ryzyko wad wrodzonych, zarówno kiedy stosowany jest w ramach politerapii, jak również monoterapii. Jest również prawdopodobne, że ryzyko wad

wrodzonych oraz zaburzeń poznawczych jest wyższe u dzieci matek leczonych w czasie ciąży politerapią lekami przeciwpadaczkowymi. W przypadku monoterapii walproinianem również stwierdzono wzrost ryzyka zaburzeń poznawczych, mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych stwierdzono natomiast w przypadku monoterapii fenytoiną lub fenobarbitem. Noworodki matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe podczas ciąży mają zwiększone ryzyko urodzenia się ze zbyt małą masą ciała w stosunku do wieku płodowego oraz mają zwiększone ryzyko uzyskania oceny w 1-minutowej punktacji Apgar < 7 punktów. [163]

W pracy Vajda2010 stwierdzono, że jednoczesna terapia lamotryginą i walproinianem może zmniejszyć ryzyko zaburzeń rozwojowych u dzieci matek z padaczką. [61]

Wnioski z powyższych danych:

Zastosowanie kwasu foliowego przed zajściem w ciążę redukuje ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej u potomstwa kobiet z grup wysokiego ryzyka. Chociaż nie ma bezpośredniego dowodu takiego działania u kobiet przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, należy zalecić kobietom przyjmowanie kwasu foliowego (5 mg) jak tylko zostanie stwierdzona ciąża. [14]

Dostępne dane sugerują stosowanie monoterapii w leczeniu przeciwpadaczkowym u kobiet w okresie ciąży. Dawkowanie powinno być sprawdzone przed zajściem w ciążę. Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podzieloną, ponieważ powikłania ciąży związane są z dużą dawką dobową oraz wielkością pojedynczych dawek. Częstość występowania wad cewy nerwowej zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki, szczególnie przy większej niż 1000 mg na dobę. Stosowanie kilku dawek w ciągu doby oraz stosowanie formuły o przedłużonym uwalnianiu jest zalecane ze względu na unikanie dużego stężenia w osoczu. Podczas ciąży nie należy przerywać przeciwpadaczkowej terapii walproinianem, jeśli jest ona skuteczna. Jednakże należy przeprowadzić specjalistyczne badania prenatalne w celu wykluczenia występowania wad cewy nerwowej lub innych wad rozwojowych. Ciąża powinna być w szczególny sposób monitorowana w czasie badań ultrasonograficznych i innych. [14]

FDA podkreśla, że przy przepisywaniu walproinianu kobietom w wieku rozrodczym należy rozważyć korzyści i zagrożenia związane z tą terapią, zwłaszcza w przypadku, gdy nie ma zagrożenia trwałego uszczerbku na zdrowiu czy śmierci. Jeżeli stosowanie walproinianu u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym nie jest konieczne, należy rozważyć alternatywne leki, które cechują się mniejszym ryzykiem wad wrodzonych i zaburzeń poznawczych. Jeśli zostanie podjęta decyzja o zastosowaniu walproinianu u kobiet w wieku rozrodczym, powinna być stosowana równocześnie skuteczna antykoncepcja. [58]

Ryzyko dla noworodków

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zespołu krwotocznego u noworodków matek, które w czasie ciąży przyjmowały walproinian. Zespół krwotoczny związany jest z hipofibrynogenią. Donoszono również o afibrynogenemii, która może powodować zgon. Hipofibrynogenemia jest prawdopodobnie związana ze zmniejszeniem czynników krzepnięcia. Należy jednak zauważyć, że zespół krwotoczny może być również spowodowany przez fenobarbital i inne leki indukujące enzymy. U noworodków należy przeprowadzić oznaczenie liczby płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu oraz czynniki krzepnięcia. [14]

Laktacja

Stężenie kwasu walproinowego w mleku ludzkim jest bardzo małe i wynosi między 1% a 10% stężenia w surowicy u matki. Nie zaobserwowano działań niepożądanych u karmionych dzieci. Decyzja o karmieniu piersią powinna być podjęta po ocenie wszystkich faktów. [14]

Cukrzyca

Walproinian eliminowany jest głównie przez nerki, częściowo w postaci ciał ketonowych; może to powodować rzekomo pozytywne wyniki w badaniach moczu na cukrzycę. [14]

Padaczka

Nagłe odstawienie walproinianu może spowodować zwiększenie częstotliwości napadów. [14]

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania karbamazepiny.

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Splątanie

W pracy Bondon-Guitton 2009 przedstawiono wyniki rejestru francuskiego, w którym od 1985 roku odnotowano 272 przypadki splątania u pacjentów stosujących walproinian, z tego ok. 2/3 zostało ocenionych jako przypadki ciężkie. Blisko 40% zdarzeń wystąpiło w pierwszych 2 tygodniach terapii, zauważono również, że większość przypadków odnotowano u osób starszych w wieku 61-80 lat. [60]

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

10.1. Porównanie lamotryginy z karbamazepiną na podstawie wyników RCT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do braku napadów padaczkowych, ani co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych. W grupie lamotryginy wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności, natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, istotnie statystycznie niższe ryzyko niepowodzenia leczenia (utrata z badania z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych) oraz istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo ukończenia badania. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej jest stosunkowo wysoki. Ocenia się, iż lamotrygina i karbamazepina cechują się podobnym wpływem na jakość życia związaną ze zdrowiem. Wyniki w podgrupie pacjentów z napadami częściowymi, w której karbamazepina stanowi leczenie z wyboru w zasadzie pokrywają się z wynikami analizy głównej (w oparciu o wszystkie włączone badania), z wyjątkiem utraty z powodu braku skuteczności oraz ukończenia badania, gdzie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co może wynikać z niższej liczebnie próby.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka zgonów ani ryzyka ciężkich działań niepożądanych. Lamotrygina w porównaniu z karbamazepiną zmniejsza ryzyko działań niepożądanych ogółem, ryzyko działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki leku oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem.

W odniesieniu do częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia, wysypki skórnej i senności (działania niepożądane raportowane w co najmniej kilku badaniach) oraz zaburzeń menstruacyjnych, nieostrego widzenia, duszności i zaburzeń układu immunologicznego (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach), natomiast istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bezsenności, spadku masy ciała oraz niestrawności (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach). Dla pozostałych działań niepożądanych raportowanych w badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. (rozdział 7; Tabela 77)

Tabela 77. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania lamotryginy z karbamazepiną

Punkt końcowy	RR/RB [95% CI]	RD[95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Brak napadów padaczkowych	RB=0,99 [0,87; 1,12]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS
Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	RB=0,93 [0,70; 1,33]	-0,05 [-0,24; 0,18]	NS
Utrata z powodu wystąpienia AE	RR=0,51 [0,44; 0,60]	-0,12 [-0,14; -0,09]	NNT=8,58 [7,03; 11,01]
Utrata z powodu braku skuteczności	RR=1,33 [1,03; 1,72]	0,02 [0,002; 0,04]	NNH=45,87 [24,18; 446,83]
Niepowodzenie leczenia	RR=0,58 [0,47; 0,72]	-0,10 [-0,14; -0,06]	NNT=9,86 [7,18; 15,71]
Ukończenia badania	RB=1,12 [1,03; 1,22]	0,08 [0,03; 0,13]	NNT=12,88 [7,94; 33,98]
Zgony	RR=0,66 [0,41; 1,07]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS
Działania niepożądane ogółem	RR=0,92 [0,85; 0,99]	-0,07 [-0,11; -0,02]	NNT=15,22 [9,10; 46;49]
Ciężkie działania niepożądane	RR=1,02 [0,75; 1,38]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS

10.2. Porównanie lamotryginy z walproinianem na podstawie wyników RCT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do braku napadów padaczkowych, ani co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych. Ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności oraz ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia, a także prawdopodobieństwo ukończenia badania jest również porównywalne pomiędzy grupami. Lamotrygina w porównaniu do walproinianu zmniejsza ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Walproinian w porównaniu do lamotryginy wydłuża czas do 12 i 24 miesięcznej remisji napadów padaczkowych oraz czas do pierwszego napadu padaczkowego. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej jest stosunkowo wysoki. Zaobserwowano, iż lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie poprawia niektóre obszary wpływające na jakość życia związaną ze zdrowiem. W podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi, w której walproinian stanowi leczenie z wyboru wykazano, że walproinian zwiększa prawdopodobieństwo pozostania wolnym od napadów, zmniejsza ryzyko utraty z powodu braku skuteczności oraz niepowodzenia leczenia. W podgrupie tej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka zgonów. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych. Wykazano natomiast, że

lamotrygina w porównaniu do walproinianu zmniejsza ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem.

W odniesieniu do częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia senności, drżenia, wzrostu masy ciała, zwiększonego łaknienia i łysienia (działania niepożądane raportowane w co najmniej kilku badaniach) oraz niestrawności i zaburzeń snu (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach), natomiast istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść walproinianu wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki skórnej (działanie niepożądane raportowane w kilku badaniach) oraz zapalenia zatok, oczopląsu, zaburzeń koordynacji i nerwowości (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach). Dla pozostałych działań niepożądanych raportowanych w badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. (rozdział 8; Tabela 78)

Tabela 78. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania lamotryginy z walproinianem

Punkt końcowy	RR/RB [95% CI]	RD[95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Brak napadów padaczkowych	RB=1,01 [0,76; 1,34]	0,02 [-0,10; 0,14]	NS
Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	RB=1,11 [0,83; 1,48]	0,05 [-0,09; 0,19]	NS
Utrata z powodu wystąpienia AE	RR=0,77 [0,61; 0,96]	-0,04 [-0,08; -0,01]	NNT=23,70 [12,75; 168,15]
Utrata z powodu braku skuteczności	RR=1,71 [0,95; 3,10]	0,08 [-0,02; 0,19]	NS
Niepowodzenie leczenia	RR=1,15[0,80; 1,64]	0,05[-0,05; 0,14]	NS
Ukończenia badania	RB=1,04[0,86; 1,26]	0,02[-0,10; 0,13]	NS
Zgony	RR=1,01 [0,33; 3,11]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
Działania niepożądane ogółem	RR=0,97 [0,88; 1,06]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS
Ciężkie działania niepożądane	RR=1,43 [0,70; 2,96]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS

10.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

Najnowsze doniesienia (w tym raport EMA z 2012 roku) wskazują na brak dowodów potwierdzających wzrost ryzyka SUDEP u pacjentów stosujących lamotryginę. Odnaleziono prace, w których wykazano, iż niektóre leki przeciwpadaczkowe (w tym oceniane w niniejszej analizie lamotrygina, karbamazepina i walproinian) zwiększają ryzyko samobójstwa i zachowań związanych z samobójstwem, jednak w pracach tych często nie uwzględniano wpływu czynników zakłócających takich jak występowanie zaburzeń psychicznych. W badaniach populacyjnych, po uwzględnieniu w analizie takich czynników ryzyka jak depresja, nie wykazano, by leki przeciwpadaczkowe istotnie statystycznie zwiększały ryzyko zachowań związanych z samobójstwem.

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

Wyniki odnalezionych rejestrów oraz innych badań klinicznych i opracowań wtórnych oceniających wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na przebieg ciąży, powikłania okołoporodowe oraz wady wrodzone i rozwój dzieci kobiet stosujących w ciąży leki przeciwpadaczkowe są spójne. W wielu z nich wskazuje się, że walproinian w monoterapii zwiększa ryzyko poważnych wad wrodzonych oraz opóźnień w rozwoju neurologicznym dzieci, natomiast w grupie karbamazepiny i lamotryginy podawanych w monoterapii ryzyko tych zdarzeń jest mniejsze. Ocenia się, iż u kobiet, które mogą zajść w ciążę i u których walproinian nie stanowi leczenia z wyboru (znacząca podgrupa wśród chorych z padaczką), należy stosować inny lek przeciwpadaczkowy.

10.4. Wnioski końcowe

Lamotrygina w monoterapii jest lekiem skutecznym i charakteryzuje się stosunkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu padaczki, zarówno u osób dorosłych, jak również u dzieci i młodzieży. W porównaniu z karbamazepiną lamotrygina cechuje się porównywalną skutecznością oraz wpływem na jakość życia związaną ze zdrowiem. Karbamazepina istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności, jednak dla niepowodzenia leczenia (utrata z badania z powodu braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy. Lamotrygina w porównaniu do karbamazepiny zmniejsza ryzyko działań niepożądanych, działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem, a także utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Lamotrygina w porównaniu z karbamazepiną zwiększa

również prawdopodobieństwo ukończenia badania. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej jest wysoki. Siła ocenianej interwencji w porównaniu do monoterapii karbamazepiną jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT (*Number Needed to Treat*), zarówno w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jak również zwiększenia prawdopodobieństwa ukończenia badania. Uzyskane wyniki należy uznać za istotne klinicznie.

Wydaje się, że lamotrygina i walproinian w monoterapii pacjentów z padaczką charakteryzują się zbliżoną skutecznością. W populacji ogólnej (bez względu na typ napadów padaczkowych) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do niepowodzenia leczenia i braku napadów padaczkowych, ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności oraz prawdopodobieństwa ukończenia badania. W podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi, wydaje się, że walproinian cechuje się wyższą skutecznością niż lamotrygina. Wyniki te jednak opierają się na stosunkowo niskiej liczbie próbie, dlatego należy do nich podchodzić z ostrożnością.

Wydaje się, że lamotrygina w porównaniu do walproinianu cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Lamotrygina w porównaniu do walproinianu zmniejsza ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej jest wysoki. Lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie poprawia niektóre obszary wpływające na jakość życia związaną ze zdrowiem.

W odniesieniu do jednego z najczęściej występujących działań niepożądanych, wysypki skórnej, wykazano, iż karbamazepina względem lamotryginy istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia tego zdarzenia, natomiast dla porównania lamotryginy z walproinianem wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść walproinianu. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykazano, iż walproinian jest lekiem, który istotnie statystycznie zwiększa ryzyko poważnych wad wrodzonych oraz opóźnień w rozwoju u dzieci kobiet stosujących ten lek w ciąży, natomiast ryzyko tych zdarzeń w grupie lamotryginy i karbamazepiny jest mniejsze.

Wnioski niniejszej analizy opierają się na dużo większej liczbie randomizowanych badań klinicznych, niż to miało miejsce w przypadku dotychczas przeprowadzonych systematycznych opracowań wtórnych, zarówno dla porównania lamotryginy z karbamazepiną, jak również lamotryginy z walproinianem.

11. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najlepsze dostępne dane umożliwiające porównanie efektywności klinicznej ocenianych interwencji (odnalezione opracowania wtórne uwzględniają wyniki tylko części randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy).

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

1. brak badań RCT przeprowadzonych na dużych liczebnie próbach dla wszystkich uwzględnionych w analizie podgrup pacjentów (w większości prac włączani byli pacjenci różnymi typami napadów padaczkowych oraz w różnym wieku i nie przedstawiono wyników dla poszczególnych podgrup, co uniemożliwiało przeprowadzenie odpowiednich subanaliz);
2. większość badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej charakteryzuje się niską do umiarkowanej wiarygodnością (1-3 punktów na 5 możliwych w skali Jadad), ponieważ są to najczęściej próby otwarte, w których nie opisano dokładnie metody randomizacji;
3. uwzględnione w analizie randomizowane badania kliniczne to w większości otwarte próby kliniczne i ze względu na to, wiarygodność wewnętrzna danych z tych badań może być niższa, jednak m.in. dzięki temu, iż w wielu pracach dawka leku mogła być dostosowywana w zależności od poziomu tolerancji i kontroli napadów, wiarygodność zewnętrzna tych danych jest wyższa (wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do populacji w warunkach rutynowej praktyki klinicznej)
4. największe odnalezione randomizowane badanie kliniczne SANAD to pragmatyczna próba kliniczna, natomiast pozostałe uwzględnione w analizie prace to w większości randomizowane badania kliniczne typu *superiority*, chociaż w wielu z nich naśladowano również praktykę kliniczną dostosowywania dawki leku (wśród włączonych RCT było także badanie pilotażowe oraz praca, dla której nie udało się ustalić, w jakiej metodyce została zaprojektowana), dlatego skumulowano wyniki wszystkich badań RCT, a następnie przeprowadzono analizę wrażliwości, wykluczając z kumulacji wyniki badania SANAD;
5. w większości randomizowanych badań klinicznych nie opisano, dla którego z punktów końcowych była kalkulowana wielkość próby, a w jednej z prac (Biton 2001) wielkość próby była kalkulowana w celu wykazania różnic w zmianie masy ciała pomiędzy grupami;

6. 2 badania (LAM40119, SCAB4007) odnaleziono w rejestrze badań klinicznych prowadzonym przez firmę GSK i ich wyniki do tej pory nie zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu – uniemożliwia to dokładną analizę tych prac (w tym pełną ocenę wiarygodności oraz metodyki);
7. w niektórych uwzględnionych w analizie badaniach RCT populacja mogła odbiegać nieznacznie od tej, dla której lamotrygina jest wskazana do stosowania w monoterapii (np. zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL lamotrygina może być stosowana w monoterapii napadów częściowych u osób powyżej 12 roku życia (≥ 13 lat), natomiast w pracy Steinhoff 2005, w której w jednym ramieniu oceniano efektywność leków w terapii napadów częściowych, kryterium włączenia był wiek ≥ 12 lat; w badaniu SANAD uczestniczyli chorzy w wieku od 5 lat, w pracy tej nie podano dokładnych informacji w odniesieniu do rodzaju napadów padaczkowych u pacjentów w wieku 5-12 lat i możliwe, iż w grupie tej były również dzieci z napadami częściowymi, w badaniu SANAD odsetek dzieci jest jednak bardzo niski, dlatego zdecydowano się uwzględnić wyniki tej pracy w analizie);
8. w 2 badaniach (Fakhoury 2004 i Gilliam 1998) uczestniczyli pacjenci, którzy w pierwszych tygodniach stosowali leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, po czym przedstawiono ich na monoterapię ocenianymi w niniejszej analizie lekami. Dla niektórych punktów końcowych uwzględniono wyniki dotyczące całego okresu badania (w tym również okresu, w którym stosowano terapię skojarzoną), jednak w żadnym przypadku nie wpływało to na poziom heterogeniczności uzyskanych wyników lub zmianę kierunku wnioskowania, dlatego zdecydowano się te wyniki uwzględnić w analizie;
9. w większości prac lamotryginę porównywano z karbamazepiną/walproinianem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu lub nie podano informacji na temat postaci leków. Istnieją doniesienia, że karbamazepina okontrolowanym uwalnianiu cechuje się lepszą skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż ta w tradycyjnej postaci, chociaż dane te nie zostały do końca potwierdzone – patrz Dyskusja);
10. większość włączonych prac cechowała się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (od 6 do 24 miesięcy) z wyjątkiem badania SANAD, które umożliwiło ocenę kontroli napadów padaczkowych w dłuższym horyzoncie czasowym;
11. W wielu badaniach definicje punktów końcowych poddanych ocenie różniły się, co utrudniało przeprowadzenie kumulacji ilościowej i wymagało odpowiednich analiz w podgrupach.

12. Dyskusja

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

W ramach analizy problemu decyzyjnego [4] zdecydowano, iż w analizie klinicznej lamotrygina zostanie oceniona względem dwóch, obecnie najczęściej stosowanych w ocenianym wskazaniu, refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych – karbamazepiny oraz walproinianu. Odnaleziono randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio lamotryginę z tymi lekami, dlatego analiza została oparta w głównej mierze o wyniki tych badań klinicznych. Dodatkowo rozszerzono analizę bezpieczeństwa zgodnie z wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ, a także uwzględniono wyniki prac innych niż RCT, które były ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych, w tym lamotryginy. W analizie przedstawiono również wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz raportów HTA.

W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (Medline, EMBASE, The Cochrane Library), jak również specyficzne dotyczące tematyki neurologicznej oraz rejestry badań klinicznych, co zaowocowało identyfikacją 19 badań RCT (10 prac dla porównania lamotryginy z karbamazepiną, 6 badań dla porównania lamotryginy z walproinianem oraz 3 prace dla porównania lamotryginy zarówno z karbamazepiną, jak również walproinianem). Do analizy włączano badania RCT, w których oceniano efektywność kliniczną lamotryginy w populacji zgodnej z tą, dla której lamotrygina jest wskazana do stosowania w monoterapii. Większość prac cechowała się niską bądź umiarkowaną jakością metodyczną (1-3 punktów w skali Jadad), chociaż wśród włączonych do analizy badań RCT są również prace o wysokiej wiarygodności (4-5 punktów w skali Jadad). Uwzględnione w niniejszej pracy badania RCT stanowią najlepsze dostępne źródło informacji umożliwiające porównanie skuteczności ocenianych leków. Randomizowane próby kliniczne obejmują łącznie ponad 5 000 pacjentów, z tego blisko 3 000 było leczonych lamotryginą. Przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na charakterystykę populacji (wiek, typ napadów padaczkowych oraz status terapeutyczny), jednak nie dla wszystkich wyodrębnionych podgrup odnaleziono wystarczające dowody naukowe, by wyciągnąć jednoznaczne wnioski. W wielu przypadkach wnioski dotyczące efektywności klinicznej lamotryginy względem karbamazepiny lub

walproinianu w tych podgrupach opierają się na wynikach pojedynczych doniesień naukowych o niskiej liczbie próbie.

Ze względu na to, iż jedno randomizowane badanie kliniczne (SANAD), było ukierunkowane na ocenę efektywności praktycznej leków, natomiast w pozostałych pracach oceniano efektywność eksperymentalną leków, kumulację wyników przeprowadzono najpierw dla wszystkich badań RCT, następnie wykluczono z niej wyniki pracy SANAD i porównano między sobą. Badanie SANAD, o największej liczbie próbie klinicznej spośród wszystkich uwzględnionych w niniejszej analizie (dodatkowo badanie o najdłuższym okresie obserwacji), zostało poddane krytycznej ocenie w pracy Neligan i Shorvon 2008. Do zalet badania SANAD autorzy tej pracy zaliczyli m.in. fakt, iż:

- do badania włączono dużą liczbę chorych, dlatego miało ono dostateczną moc statystyczną do wykrycia istotnych klinicznie różnic skuteczności badanych leków;
- do grup otrzymujących poszczególne leki przeciwpadaczkowe przydzielono losowo dużą liczbę chorych (ponad 2400), których poddano następnie długotrwałej obserwacji (niemal 8000 pacjento-lat); badanie ukończyło 95% pacjentów;
- w badaniu uczestniczyli chorzy w szerokim przedziale wiekowym, z różnymi typami padaczki;
- badanie zaplanowano, przeprowadzono i przeanalizowano jego wyniki niezależnie od firm farmaceutycznych;
- pod względem rozpoznania, kryteriów włączenia do badania oraz elastyczności w postępowaniu z chorymi badanie SANAD cechuje się pragmatycznym podejściem, mającym odzwierciedlać aktualną praktykę neurologiczną.[116]

Omówiono również uwagi krytyczne do badania:

- badanie przeprowadzono bez ślepej próby, tak więc nie można traktować wniosków z tego badania jako danych klasy I;
- pominięto zupełnie klasyfikację zespołów padaczkowych, co jest poważnym niedociągnięciem, ponieważ niektóre zespoły wymagają dość swoistego leczenia;
- badanie trwało wiele lat i w chwili publikacji jego wyników było już częściowo przestarzałe; w części A badania stosowano gabapentynę, która nigdy nie została zarejestrowana w Wielkiej Brytanii do monoterapii (w Polsce preparat ten posiada wskazania do monoterapii); ponadto po rozpoczęciu badania wprowadzono trzy nowe leki przeciwpadaczkowe - pregabalinę (2005 r.), zonisamid (2005 r.) i lewetyracetam (2000 r.), które szybko stają się potencjalnym lekiem pierwszego wyboru (w Polsce najczęściej stosuje się leki przeciwpadaczkowe starej generacji, odpowiadające ocenianym w badaniu SANAD);

- liczba uczestniczących w badaniu dzieci była o wiele za mała, aby sformułowane wnioski można było odnieść do tej grupy wiekowej;
- wniosek z części A badania SANAD, by w leczeniu padaczki częściowej zastąpić karbamazepinę - jako lek standardowy - lamotryginą, był przedmiotem gorących sporów i budził wiele zastrzeżeń:
 - jeden z komentatorów zauważył, że do uzyskania gorszych efektów leczenia karbamazepiną mogło się przyczynić przyjęte dawkowanie leków. Większość dorosłych chorych ze świeżo rozpoznaną padaczką, u których napady ustąpiły całkowicie, przyjmowała karbamazepinę w średniej dawce 400 mg/dobę. Stosowanie większych dawek (600 mg/dobę, osiągnęte stopniowo w ciągu 4 tygodni) mogło prowadzić do częstszej nietolerancji leku i większego odsetka pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu. Nie można wykluczyć, że miało to wpływ na wyniki badania, wskazujące na trend w kierunku większej skuteczności karbamazepiny, ale lepszą tolerancję lamotryginy;
 - około 10% chorych w części A badania miało napady uogólnione lub nieokreślone, cechujące się większą podatnością na leczenie lamotryginą, co również mogło się przyczynić do mniejszej skuteczności karbamazepiny;
 - inną przyczyną większego odsetka chorych z niepowodzeniem leczenia w grupie karbamazepiny mogło być stosowanie u części pacjentów preparatu o natychmiastowym uwalnianiu; wiadomo, że preparat karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu jest lepiej tolerowany, a odsetek chorych kontynuujących jego stosowanie jest podobny jak wśród przyjmujących lamotryginę (wyniki uzyskane w przeglądzie systematycznym opracowanym przez The Cochrane Collaboration [117] nie potwierdzają wyższej skuteczności i lepszego profilu bezpieczeństwa karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu w porównaniu do postaci o natychmiastowym uwalnianiu);
 - mediana wieku uczestników badania wynosiła 38 ± 18 lat, a 87,6% z nich miało padaczkę objawową lub skrytopochodną, podczas gdy idiopatyczną padaczkę ogniskową - tylko 1,4%. Sugeruje to, że badana populacja składała się głównie z dorosłych, co ogranicza możliwość odniesienia uzyskanych wyników do dzieci;
 - analizując wyniki badania, nie przeprowadzono analizy w podgrupach, co mogło doprowadzić do sformułowania błędnego wniosku, że padaczki częściowe stanowią jednorodną grupę chorób, które można skutecznie leczyć jednym i tym samym lekiem;

- przewaga lamotryginy nad karbamazepiną wynika jedynie z lepszej tolerancji w najwcześniejszym okresie leczenia. Pomijając wszystko inne, pod względem skuteczności karbamazepina okazała się lepsza niż lamotrygina;
- odsetek leczonych karbamazepiną, u których wystąpiła osutka, był nieoczekiwanie duży w porównaniu z wcześniejszymi badaniami;
- lamotrygina jest znacznie droższa niż karbamazepina, a wykazane w tym badaniu niewielkie różnice pod względem skuteczności nie uzasadniają szerokiego stosowania lamotryginy jako leku pierwszego wyboru;
- wniosek z części B badania SANAD, że kwas walproinowy powinien pozostać lekiem pierwszego wyboru, również wzbudził szereg zastrzeżeń:
 - podobnie jak w części A badana populacja obejmowała chorych z idiopatyczną padaczką uogólnioną i padaczką nieokreśloną (26,7%). W publikacji nie przedstawiono wyników analizy w podgrupach chorych na idiopatyczną padaczkę uogólnioną. Jedną z tych podgrup stanowiliby chorzy z napadami nieświadomości, które są odporne na leczenie topiramatem. Gdyby z analizy wyłączono chorych na padaczkę miokloniczną, którą lamotrygina nasila, być może okazałaby się ona lepsza niż kwas walproinowy;
 - rozpoznania, ustalane na podstawie objawów klinicznych, byłyby dokładniejsze, gdyby wykonywano EEG i badania obrazowe mózgu. Bez EEG padaczkę pierwotnie uogólnioną nieraz klasyfikuje się początkowo jako częściową;
 - autorzy badania stwierdzili, że badanie nie było zaplanowane ani nie miało odpowiedniej mocy statystycznej do oceny wpływu leków przeciwpadaczkowych na losy ciąży, i nie odnieśli się do podnoszonych ostatnio obaw dotyczących stosowania lamotryginy w ciąży lub możliwego toksycznego działania tego leku. Nie wspomniano również, że dostępne dane dotyczące stosowania topiramatu w czasie ciąży są ograniczone. [116]

W niniejszej analizie oceniono, iż dla większości punktów końcowych stopień zgodności wyników badania SANAD (efektywności praktycznej) i wyników pozostałych prac (efektywności eksperymentalnej) jest wysoki.

W badaniach sukces terapeutyczny oceniano m.in. za pomocą odsetka pacjentów, którzy pozostali w badaniu przez cały okres jego trwania (tzw. „*retention rate*”). W terapii padaczki istotne jest, aby terapia była dobrze tolerowana i skuteczna. Przerwanie terapii, czy to z powodu wystąpienia działań niepożądanych, czy też braku skuteczności, powoduje wzrost ryzyka nasilenia napadów. Jest to punkt końcowy, podobnie jak niepowodzenie leczenia lub czas do niepowodzenia leczenia, który łączy w sobie ocenę tolerancji na leczenie oraz w pewnym stopniu ocenę poziomu bezpieczeństwa z oceną skuteczności wyrażaną poprzez kontrolę napadów. Przy interpretacji tych punktów końcowych należy

mieć na uwadze, że szczególnie w populacji pacjentów z nowozdiagnozowaną padaczką, częstość napadów może być niska, a w związku z tym łatwiej o utratę pacjentów z badania z powodu nietolerancji terapii niż braku skuteczności, zwłaszcza w badaniach o krótszym okresie obserwacji. Te zależności wydaje się, że premiują lamotryginę, która posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż przeciwpadaczkowe leki starszej generacji typu karbamazepina czy walproinian. W badaniu SANADa o okresie obserwacji do 6,6 lat wykazano przewagę lamotryginy nad karbamazepiną w odniesieniu do niepowodzenia leczenia (utrata z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych), jak również ukończenia badania. W niniejszej pracy oprócz punktów końcowych łączących w sobie ocenę tolerancji i skuteczności uwzględniono również punkty końcowe dotyczące czysto oceny skuteczności jak liczba pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe, czy też utrata z powodu braku kontroli napadów.

Wśród różnic pomiędzy poszczególnymi pracami dość istotna wydaje się być kwestia definicji punktów końcowych. Brak napadów padaczkowych, który był głównym punktem końcowym w wielu analizowanych badaniach klinicznych, często definiowany był odmiennie i w badaniach przeprowadzono różne analizy (ITT/PP) dla tego punktu końcowego. Również w przypadku działań niepożądanych występowały różnice w klasyfikacji niekorzystnych zdarzeń. W części prac raportowano wyłącznie działania niepożądane związane z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, natomiast w innych podano informacje dotyczące odsetka pacjentów, u których raportowano jakiegokolwiek działania niepożądane (odnaleziono również prace, w których analizowano zarówno występowanie działań niepożądanych ogółem, jak również występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem). W ramach niniejszej pracy przeprowadzono analizę wrażliwości, kumulując wyniki badań klinicznych w odpowiednich podgrupach, odmiennych pod względem definiowania i rodzaju analizy wyników. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wyników badań klinicznych włączonych do kumulacji ilościowej, starano się odnaleźć jej źródło.

W ocenie częstości występowania wielu działań niepożądanych wnioski opierano na wynikach pojedynczych badań klinicznych. W podsumowaniu wyników zaznaczono dlatego, na jakich dowodach naukowych opierają się wnioski dotyczące oceny bezpieczeństwa.

Profil bezpieczeństwa leków oceniono również na podstawie wyników licznych rejestrów i innych doniesień naukowych ukierunkowanych na ocenę profilu bezpieczeństwa. Omówiono również odnalezione komunikaty bezpieczeństwa publikowane przez FDA i EMA. Poszerzona analiza bezpieczeństwa pozwala na pełną ocenę ryzyka stosowania lamotryginy u pacjentów z padaczką oraz jej wpływu na dzieci kobiet stosujących ten lek w ciąży. Wykazano, iż w przypadku stosowania lamotryginy w monoterapii, ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych jest niskie. Lamotrygina nie zwiększa też ryzyka opóźnień w rozwoju neurologicznym dzieci.

W toku analizy odnaleziono 21 przeglądów systematycznych lub raportów HTA dotyczących oceny skuteczności lub bezpieczeństwa lamotryginy. Do żadnego z opracowań wtórnych nie włączono badania RCT, które nie byłyby uwzględnione w niniejszej analizie. Autorzy prac, przy ocenie skuteczności leków, powołują się często na wyniki jedynie pojedynczych randomizowanych badań klinicznych. Część przeglądów systematycznych ukierunkowana była natomiast na ocenę profilu bezpieczeństwa, dlatego uwzględniano w nich również opisy przypadków. Wyniki niniejszej pracy są tożsame z odnalezionymi przeglądami systematycznymi. Uwzględnienie pragmatycznego badania SANAD o długim okresie obserwacji (badanie to nie zostało uwzględnione w starszych przeglądach systematycznych np. opracowanych przez The Cochrane Collaboration), w zasadzie potwierdziło wyniki uzyskane z badań rejestracyjnych. W przeglądzie systematycznym The Cochrane Collaboration [160, 161], który został opracowany w oparciu o indywidualne dane dla każdego pacjenta wykazano, że istnieją pewne różnice pomiędzy lamotryginą i karbamazepiną w zależności od wieku pacjentów. W niniejszym przeglądzie nie udało się tych wyników potwierdzić z uwagi na brak dostępu do danych indywidualnych pacjentów. W podgrupie pacjentów starszych (>65 lat) istnieją przesłanki, że lamotrygina w porównaniu do karbamazepiny cechuje się wyższą tolerancją oraz lepszą kontrolą napadów, zaś w podgrupie pacjentów <65 lat lamotrygina jest lepiej tolerowana, aczkolwiek karbamazepina cechuje się przewagą w zakresie kontroli napadów. Aczkolwiek autorzy przeglądu podkreślają, że uzyskane wyniki należy rozpatrywać z dużą ostrożnością. Przy ocenie uzyskanych wyników należy wziąć pod uwagę, że karbamazepina nie jest lekiem pierwszego wyboru w terapii napadów uogólnionych zaś walproinian w terapii napadów częściowych. W wielu uwzględnionych w niniejszej analizie badaniach autorzy włączali pacjentów o różnym typie napadów padaczkowych, co mogło wpływać na uzyskane wyniki, wskazując na przewagę lamotryginy. Dlatego w niniejszej analizie przeprowadzono odpowiednie kumulacje w podgrupach podzielonych ze względu na typ napadów. W wielu przypadkach wyniki analizy ogólnej w oparciu o wszystkie włączone badania są tożsame z tymi uzyskanymi w analizie w podgrupach podzielonych ze względu na typ napadów. Istnieją również rozbieżności pomiędzy oboma typami analiz, a jako przykład można podać wyniki dla ukończenia badania dla porównania lamotryginy z karbamazepiną oraz utratę z powodu wystąpienia działań niepożądanych, utratę z powodu braku skuteczności terapii czy też niepowodzenia leczenia dla porównania lamotryginy z walproinianem. Trzeba mieć również na uwadze, że w przypadku analiz w podgrupach często uzyskane wyniki opierały się na niskich liczebnie próbach, co ogranicza ich wiarygodność. W przeglądzie The Cochrane Collaboration [160, 161], w którym porównano lamotryginę z karbamazepiną, przeprowadzono analizę w podgrupie pacjentów z napadami częściowymi i uogólnionymi, i tak w odniesieniu do czasu do utraty z badania w obydwu podgrupach zaobserwowano trend wskazujący na przewagę lamotryginy, w odniesieniu do czasu do pierwszego napadu zaobserwowano trend wskazujący na przewagę karbamazepiny w podgrupie pacjentów z napadami pierwotnie częściowymi, w podgrupie z napadami uogólnionymi nie stwierdzono przewagi

żadnej z interwencji, w odniesieniu do 6-miesięcznej remisji wykazano znaczącą przewagę karbamazepiny w podgrupie pacjentów z napadami pierwotnie częściowymi oraz nieistotny statystycznie trend wskazujący na przewagę lamotryginy w podgrupie z napadami uogólnionymi. We wspomnianym powyżej przeglądzie systematycznym zwrócono również uwagę na możliwość błędnego zdiagnozowania typu napadów jako uogólnione zamiast wtórnie uogólnione u 40% pacjentów.

Podsumowując, można stwierdzić, że wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy, pozostają w zgodzie z aktualnym stanem wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa lamotryginy u dorosłych i dzieci z padaczką. Należy uznać, że niniejsza analiza jest najpełniejszym przeglądem systematycznym, w ramach którego oceniano efektywność kliniczną lamotryginy w porównaniu do karbamazepiny i walproinianu u chorych z padaczką.

13. Bibliografia

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

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> [30.05.2012]
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388*); <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [08.05.2012].
4. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania; wersja 1.00 (maj 2012 r.)
5. Szczeklik A (red.); Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna; Kraków 2006
6. Jędrzejczak J.: Padaczka. BNP Lublin 2006: 13-17
7. Rejda K; Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6:131-136
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
9. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. *Epileptologia* 2002; 10: 109-130.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamitrin - http://leki.urpl.gov.pl/files/Lamitrin_50.pdf [dostęp: 18.05.2012]
11. FDA – Lamotrygina - <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchType=BasicSearch&SearchTerm=LAMOTRIGINE> [dostęp: 18.05.2012]
12. Charakterystyka produktu Leczniczego Amizepin – http://leki.urpl.gov.pl/files/AMIZEPIN_200.pdf [dostęp: 18.05.2012]
13. FDA – Karbamazepina - <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&searchTerm=carbamazepine&SearchType=BasicSearch> [dostęp: 18.05.2012]
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex - http://leki.urpl.gov.pl/files/Convulex_150_300_500.pdf [dostęp: 18.05.2012]
15. Charakterystyka produktu Leczniczego Depakine Chrono - http://leki.urpl.gov.pl/files/Depakine_Chrono_300_500.pdf[dostęp: 18.05.2012]
16. FDA – Kwas walproinowy - http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchTerm=valproic_acid&SearchType=BasicSearch [dostęp: 18.05.2012]
17. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB, Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions, *Ann Mem Med*. 1997; 126: 376-380
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12

19. Abetz L, Jacoby A, Baker GA, McNulty P . Patient based assessments of quality of life in newly diagnosed epilepsy patients: validation of the NEWQOL. *Epilepsia* 2000; 41:1119–28.
20. GQOL - <http://www.midss.ie/content/global-quality-life-scale-gqol> [dostęp: 28.08.2012]
21. EQ-5D - <http://www.euroqol.org/> [dostęp: 28.08.2012]
22. Martins HH, Alonso NB, Ferreira Guilhoto LM et al. Adherence to Treatment in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy: Correlation with Quality of Life and Adverse Effects of Medication. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2009;15(4):192-196
23. QOLIE-89-
http://www.rand.org/content/dam/rand/www/external/health/surveys_tools/qolie/qolie89_survey.pdf [dostęp: 27.08.2012]
24. QOLIE-89 i QOLIE-31 - http://www.rand.org/health/surveys_tools/qolie.html [dostęp: 27.08.2012]
25. QOLIE-31 - http://www.epilepsy.com/pdfs/qolie_31.pdf [dostęp: 27.08.2012]
26. SCL-90 - <http://www.psychologia.net.pl/testy.php?test=scl> [dostęp: 27.08.2012]
27. SCL-90 - http://www.ateneonline.it/pdf/materiale_integrativo/2784-3_03_SCL-90.pdf [dostęp: 28.08.2012]
28. SCL-90 - <http://www.fundacionforo.com/pdfs/inventariodesintomas.pdf> [dostęp: 28.08.2012]
29. Sabers A. Gram L; Newer anticonvulsants: Comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* (2000) 60:1 (23-33).
30. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi et al. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf.* 1998 Apr;18(4):281-96.
31. Messenheimer J. Efficacy and safety of lamotrigine in pediatric patients. *J Child Neurol.* 2002 Feb;17 Suppl 2:2S34-2S42.
32. Biton V. Lamotrigine for pediatric patients with epilepsy. *Pediatric Health* (2008) 2:2 (125-134).
33. Messenheimer JA, Giorgi L, Risner ME. The tolerability of lamotrigine in children. *Drug Saf.* 2000 Apr;22(4):303-12.
34. FDA Drug Safety
Communication <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm221847.htm> [dostęp: 18.07.2012]
35. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP): 30 September 2010 EMA/CHMP/PhVWP/589053/2010. Issue number: 1009
36. FDA Drug Safety
Communication <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm> [dostęp: 18.07.2012]
37. Landmark C.J. Johannessen S.I. Safety aspects of antiepileptic drugs-focus on pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (2012) 21:1 (11-20).
38. Mula M, Sander JW. Antiepileptic drugs and suicidality. Much ado about very little? *Neurology* 2010; 75(4): 300–301
39. Andersohn F, Schade R, Willich SN et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010 Jul 27;75(4):335-40.
40. Fountoulakis KN, Gonda X, Samara M et al. Antiepileptic drugs and suicidality. *J Psychopharmacol.* 2012 Mar 8. [Epub ahead of print]
41. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP): 25 March 2010; EMA/173011/2010; Patient Health Protection
42. FDA Drug Safety
Communication <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126225.html> [dostęp: 18.07.2012]
43. Adab N, Tudur Smith C, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004848.
44. Tomson T, Batino D, Bonizzoni E, et al. for the EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10(7): 609–617.

45. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009; 15(3): 339–343
46. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP): 27 October 2011; EMA/CHMP/PhVWP/845939/2011, Patient Health Protection
47. PhVWP Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters: 31May 2012; EMA/CHMP/PhVWP/339710/2012, Issue number: 1205
48. LAM116318 [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp;jsessionid=COA80DAD54398B26648DBBA0371F035B?protocolId=116318&studyId=97068BEF-0FAB-4E3B-9A8C-39555E263B9C&compound=lamotrigine\[dostęp: 18.07.2012\]](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp;jsessionid=COA80DAD54398B26648DBBA0371F035B?protocolId=116318&studyId=97068BEF-0FAB-4E3B-9A8C-39555E263B9C&compound=lamotrigine[dostęp: 18.07.2012])
49. Duncan S, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011 Aug;21(4):344-51
50. Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):258-66
51. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. (2008) Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 7:1021–1031
52. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A, for the ICoE, Subcommittee on M. (2011) Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 52:1150–1159
53. Aurlien D, Taubøll E, Gjerstad L. (2007) Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death. *Acta Neurol Scand* 115:199–203
54. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser WA; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommittee on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):249-52.
55. FDA Drug Safety Communication <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm> [dostęp: 18.07.2012]
56. FDA Drug Safety Communication www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM148014.pdf [dostęp: 18.07.2012]
57. FDA Drug Safety Communication <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm192649.htm> [dostęp: 18.07.2012]
58. FDA Drug Safety Communication <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm> [dostęp: 18.07.2012]
59. Vajda FJ, Hollingworth S, Graham J, et al. Changing patterns of antiepileptic drug use in pregnant Australian women. *Acta Neurol Scand* 2010; 121(2): 89–93
60. Bondon-Guitton E, Sommet A, Montastruc IL. French Association of Regional Pharmacovigilance database. Confusion, a rather serious adverse reaction with valproic acid: a review of the French Pharmacovigilance database. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42(2): 61–66
61. Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, O'Brian TJ, Lander CM, Eadie MJ. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia* 2010; 51(5):805–810
62. Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero--influence on head circumference in newborns. *Seizure*. 2009 Dec;18(10):672-5.
63. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1360-5.
64. Arana A, Wentworth C.E, Ayuso-Mateos J.L, Arellano F.M. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine* (2010) 363:6 (542-551).
65. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007 May 15;68(20):1701-9.

66. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2009 Jan;14(1):202-9.
67. Borthen I, Eide M.G, Daltveit A.K. et al. Delivery outcome of women with epilepsy: A population-based cohort study *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2010) 117:12 (1537-1543).
68. Bromley RL, Mawer G, Love J et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia.* 2010 Oct;51(10):2058-65.
69. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011 Oct;22(2):240-6.
70. Cummings C, Stewart M, Stevenson M et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011 Jul;96(7):643-7.
71. Cunnington M, Ferber S, Quartey G; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia.* 2007 Jun;48(6):1207-10.
72. Cunnington MC. The International Lamotrigine pregnancy registry update for the epilepsy foundation. *Epilepsia.* 2004 Nov;45(11):1468.
73. Dolk H, Jentink J, Loane M et al. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008 Sep 2;71(10):714-22.
74. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012 May 22;78(21):1692-1699.
75. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008 May 27;70(22 Pt 2):2152-8.
76. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol.* 2011 Oct;68(10):1275-81.
77. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia.* 1997 Jan;38(1):47-55.
78. Machado RA, Espinosa AG, Melendrez D et al. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy. *Seizure.* 2011 May;20(4):280-4.
79. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL et al. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia.* 1997 Aug;38(8):881-6.
80. Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure.* 2010 Mar;19(2):112-9.
81. McVearry KM, Gaillard WD, VanMeter J et al. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2009 Dec;16(4):609-16.
82. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 2011 Feb;134(Pt 2):396-404.
83. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010 Nov 30;75(22):1954-60.
84. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012 Apr 17;78(16):1207-14.
85. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2009 Apr 16;360(16):1597-605.
86. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006 Aug 8;67(3):407-12.
87. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005 Apr 12;64(7):1134-8.
88. Mogami Y, Takahashi Y, Takayama R et al. Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis. *Brain Dev.* 2012 Jun;34(6):496-503.

89. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011 May 18;305(19):1996-2002.
90. Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):193-8.
91. Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F et al. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 2011 Feb 22;76(8):719-26.
92. Olesen JB, Hansen PR, Erdal J et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 May;19(5):518-24.
93. Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA*. 2010 Apr 14;303(14):1401-9.
94. Pilo C, Wide K, Winbladh B. Pregnancy, delivery, and neonatal complications after treatment with antiepileptic drugs *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (2006) 85:6 (643-646).
95. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA et al. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jan;182(1 Pt 1):159-63.
96. Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand*. 2004 Jan;109(1):9-13.
97. Senf P, Schmitz B. Antiepileptic drugs in pregnancy and the EURAP register. A project for more safety *Gynakologe* (2011) 44:12 (963-968).
98. Simms KM, Kortepeter C, Avigan M. Lamotrigine and aseptic meningitis. *Neurology* 2012 Mar 20;78(12):921-7.
99. Tennis P, Eldridge RR et al. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia*. 2002 Oct;43(10):1161-7.
100. Tomson T. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006 Feb 14;66(3):354-60.
101. Tornes L, Harden C.L. Antiepileptic drug pregnancy registries: Do the latest findings concur? *Therapy* (2010) 7:5 (517-526).
102. Ueberall MA. Normal growth during lamotrigine monotherapy in pediatric epilepsy patients -- a prospective evaluation of 103 children and adolescents. *Epilepsy Res*. 2001 Jul;46(1):63-7.
103. Vajda F, Lander C, O'Brien T, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, Eadie M, Cook M. Australian pregnancy registry of women taking antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004 Nov;45(11):1466.
104. Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand*. 2005 Sep;112(3):137-43.
105. Vajda FJ, Graham J, Roten A et al. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *Journal of Clinical Neuroscience* 2012 Jan;19(1):57-9.
106. Vajda FJ, Graham JE, Hitchcock AA et al. Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy Register. *Seizure*. 2010 Nov;19(9):558-61.
107. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):645-54.
108. Vajda FJ, Lander CM, Hitchcock A et al. Changing Australian prescribing patterns for antiepileptic drugs in pregnancy and their possible consequences. *J Clin Neurosci*. 2007 Jul;14(7):611-7.
109. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A et al. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci*. 2003 Sep;10(5):543-9.
110. VanCott A.C, Cramer J.A, Copeland L.A. et al. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: Data from the VA hospital system *BMC Medicine* (2010) 8 Article Number: 4.
111. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004 Nov;45(11):1330-7.
112. Wang XQ, Lang SY, Shi XB et al. Antiepileptic drug-induced skin reactions: A retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 Feb 7.
113. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr et al. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007 Feb;10(1):105-10.

114. Yang C.-Y, Dao R.-L, Lee T.-J. et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology* 2011; 77:23 (2025-2033).
115. AOTM – Komunikat - <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=634> [dostęp: 10.08.2012]
116. Neligan A, Shorvon SD. Which should be the first-line drug for newly diagnosed epilepsy? Commentary on the SANAD study. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118 (1-2): 11-13
117. Powell G, Saunders M, Marson AG. Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007124.

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy

118. Biton V, Mirza W, Montouris G et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001 Jan 23;56(2):172-7. [Biton 2001]
119. Biton V, Levisohn P, Hoyler S et al. Lamotrigine versus valproate monotherapy -associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. *J Child Neurol.* 2003 Feb;18(2):133-9. [Biton 2001]
120. Sackellares J Chris, Kwong W Jacqueline, Vuong A et al. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav.* 2002 Aug;3(4):376-382. [Biton 2001]
121. Edwards KR, Sackellares JC, Vuong A et al. Lamotrigine Monotherapy Improves Depressive Symptoms in Epilepsy: A Double-Blind Comparison with Valproate. *Epilepsy & Behavior* 2001 vol. 2 (1): 28-36 [Biton 2001]
122. SCAA4001. A Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Comparison of Lamotrigine and Divalproex Sodium Initial Monotherapy in Patients with Epilepsy. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=SCAA4001&studyId=32697CD8-0A39-4DF0-AB83-C5FC2C4E70B1&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [Biton 2001]
123. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet.* 1995 Feb 25;345(8948):476-9. [Brodie 1995]
124. Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L et al. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure.* 2000 Sep;9(6):375-9. [Brodie 1995]
125. H34-049-C87/H34-089-C88. A Multicentre, Double Blind Comparison of the Efficacy and Safety of Lamotrigine and Carbamazepine Monotherapy in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=H34-049-C87%2fH34-089-C88&studyId=A6E454FC-B3C3-4AD7-BCF6-285D980EE5A2&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [Brodie 1995]
126. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 1999 Oct;37(1):81-7. [Brodie 1999]
127. 105-124-C93. A Multicentre Double-Blind Randomised Comparative Trial of Lamotrigine and Carbamazepine in Elderly Patients with Newly Diagnosed Epilepsy. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=105-124-C93&studyId=D24B58D9-F8E1-42DB-8B13-0F3BC140A90C&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [Brodie 1999]
128. Coppola G, Auricchio G, Federico R et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia.* 2004 Sep;45(9):1049-53. [Coppola 2004]
129. Fakhoury TA, Hammer AE, Vuong A et al. Efficacy and tolerability of conversion to monotherapy with lamotrigine compared with valproate and carbamazepine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004 Aug;5(4):532-8. [Fakhoury 2004]
130. SCAB3001. Open Randomized Comparison of Add-on Lamotrigine or Valproate/Carbamazepine Withdrawing to Monotherapy in Patients With Treatment Resistant Epilepsy. <http://www.gsk->

- clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=SCAB3001&studyId=536DA01A-C3E7-4803-A272-27CD500F7DA3&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [Fakhoury 2004]
131. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol.* 2007 Jul-Aug;30(4):189-95. [Gilad 2007]
 132. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998 Oct;51(4):1018-25. [Gilliam 1998]
 133. 105-030/031. A Multicenter, Double-Blind, Active-Control Evaluation of The Efficacy and Safety of Lamotrigine Monotherapy in Patients With Partial Seizures. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=105-30&studyId=A45381B2-1DE1-47A8-8C28-0FC355EB299D&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [Gilliam 1998]
 134. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4;362(9):790-9. [Glauser 2010]
 135. Brak autora. Absence seizures: Ethosuximide versus valproic acid versus lamotrigine . *Archives of Disease in Childhood* (2010) 95:8 (599). [Glauser 2010]
 136. McAuley C, McShane T. Ethosuximide was superior to valproate and lamotrigine in controlling seizures and minimising side effects. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition* 2011 Jun;96(3):119. [Glauser 2010]
 137. Kwan P, Yip FP, Hui AC et al. Effects of valproate or lamotrigine monotherapy on the reproductive endocrine and insulin-related metabolic profile in Chinese adults with epilepsy: a prospective randomized study. *Epilepsy Behav.* 2009 Apr;14(4):610-6. [Kwan 2009]
 138. LAM40119 (100790). An Open, Randomized, Multicenter Comparative Trial of Lamotrigine and Carbamazepine as Initial Monotherapy in Previously Untreated Epilepsies. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=LAM40119&studyId=22D589E4-14E0-4C33-BC25-DE3F504F0CFF&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [LAM40119]
 139. Lee SA, Lee HW, Heo K et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure.* 2011 Jan;20(1):49-54. [Lee 2011]
 140. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001 Aug;46(2):145-55. [Nieto-Barrera 2001]
 141. Results summary for 105-136. Open Randomised Comparison of Lamotrigine with Carbamazepine as Monotherapy in Patients with Partial Seizures. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=105-136&studyId=CF45CD36-19D1-4171-97EB-5BE934801492&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [Nieto-Barrera 2001]
 142. Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996 Mar;23(2):149-55. [Reunanen 1996]
 143. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005 Jun 14;64(11):1868-73. [Rowan 2005]
 144. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia.* 2007 Jul;48(7):1292-302. [Saetre 2007]
 145. LAM40089. An International, Multicenter Double-Blind Randomised Comparative Trial of Lamotrigine and Slow Release Carbamazepine in Elderly Subjects with Newly Diagnosed Epilepsy. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=LAM40089&studyId=FE4B52A4-03CE-49F9-A5B6-0D50E8562213&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [Saetre 2007]
 146. Saetre E, Abdelnoor M, Perucca E et al. Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age. *Epilepsy Behav.* 2010 Mar;17(3):395-401. [Saetre 2007]
 147. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Mar 24;369(9566):1000-15. [SANAD]

148. Marson AG, Appleton R, Baker GA et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess.* 2007 Oct;11(37):iii-iv, ix-x, 1-134 (1-108) [SANAD]
149. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 9566 (1016-26) [SANAD]
150. SCAB4007 (LAM-04-97). An Open Randomised Comparison of Cognitive and Electrophysiological effects of Lamictal (LTG) or Slow Release Carbamazepine (CBZ) Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Epilepsy. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=SCAB4007&studyId=9C08AFFD-86DF-4C2B-AFF9-81A990F3B2A7&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [SCAB4007]
151. Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H et al. LAM-SAFE Study Group. The LAM-SAFE Study: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure.* 2005 Dec;14(8):597-605. [Steinhoff 2005]
152. LAM-40012. Lamotrigine versus Carbamazepine or Valproic Acid in Newly Diagnosed Focal and Generalized Epilepsies in Adolescents and Adults. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=LAM40012&studyId=95A58E43-AF98-4B0A-92F5-95A3B8C3DB79&compound=lamotrigine&type=Compound&letterrange=L-P [Steinhoff 2005]
153. Stephen LJ, Sills GJ, Leach JP et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007 Jul;75(2-3):122-9. [Stephen 2007]

Przeglądy systematyczne włączone do analizy

154. Anderson M, Choonara I. A systematic review of safety monitoring and drug toxicity in published randomised controlled trials of antiepileptic drugs in children over a 10-year period. *Archives of Disease in Childhood* (2010) 95:9 (731-738).
155. Connock M, Frew E, Evans B W et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2006 Mar;10(7):iii, ix-118 (1-134).
156. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2004 May;45(5):401-9.
157. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004 Apr 27;62(8):1252-60.
158. French J.A. Kanner A.M. Bautista J et al. Appendix C: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* (2007) 13:4 EPILEPSY (203-211).
159. Galbally M, Roberts M, Buist A. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010; VOL: 44(11),967-977
160. Gamble C, Williamson PR, Chadwick DW et al. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. *Neurology* 2006 May 9;66(9):1310-7.
161. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD001031.
162. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006 Jul;47(7):1094-120.

163. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 2, 133-141.
164. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 2, 142-149.
165. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003 Jun 10;60(11 Suppl 4):S2-12.
166. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA*. 2004 Feb 4;291(5):605-14.
167. Lott RS. Lamotrigine: treatment of epilepsy in the elderly. *Consult Pharm*. 2003 Nov;18(11):979-92.
168. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (generalised). *Clin Evid (Online)*. 2010 Jun 22;2010. pii: 1201.
169. Posner E. Absence seizures in children. *Clin Evid (Online)*. 2008 Jan 10;2008. pii: 0317.
170. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003032.
171. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure*. 2005 Mar;14(2):117-22.
172. Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Oct;22(10):945-50.
173. Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Neurology* 1998 Oct;51(4):1172-5.
174. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia*. 1998;39 Suppl 7:S22-6.
175. Tudur Smith C, Marson AG, Chadwick DW et al. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials*. 2007 Nov 5;8: article 34.
176. Vazquez B. Monotherapy in epilepsy: role of the newer antiepileptic drugs. *Arch Neurol*. 2004 Sep;61(9):1361-5.
177. Weijenberg A, Offringa M, Brouwer O.F, Callenbach P.M.C. RCTs with new antiepileptic drugs in children: A systematic review of monotherapy studies and their methodology. *Epilepsy Research* (2010) 91:1 (1-9).
178. Wilby J, Kainth A, Hawkins N et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Apr;9(15):1-157, iii-iv.
179. Ziemba KS, O'Carroll CB, Drazkowski JF, et al. Do antiepileptic drugs increase the risk of suicidality in adult patients with epilepsy?: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2010 Sep;16(5):325-8.

14. Spis tabel

Tabela 1. Szacowana populacja docelowa	23
Tabela 2. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE [5].....	25
Tabela 3. Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE [8]	26
Tabela 4. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania.....	40
Tabela 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania LTG vs CBZ	48
Tabela 6. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania LTG vs VPA.....	50
Tabela 7. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	53
Tabela 8. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach.....	54
Tabela 9. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ	54
Tabela 10. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	56
Tabela 11. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach	56
Tabela 12. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	58
Tabela 13. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach.....	58
Tabela 14. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej	60
Tabela 15. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach	61
Tabela 16. Ukończenie badania dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	62
Tabela 17. Ukończenie badania dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy w podgrupach.....	63
Tabela 18. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LTG vs CBZ (HR).....	63
Tabela 19. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LTG vs CBZ (mediana)	64
Tabela 20. Czas do remisji napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ	64
Tabela 21. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LTG vs CBZ (HR)	65

Tabela 22. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LTG vs CBZ (średnia/mediana liczba dni).....	65
Tabela 23. Jakość życia dla porównania LTG vs CBZ – wyniki badania SANADa	68
Tabela 24. Jakość życia dla porównania LTG vs CBZ – wyniki badania Brodie 1995 i Saetre 2007	69
Tabela 25. Zgony dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	70
Tabela 26. Działania niepożądane dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej	72
Tabela 27. Ciężkie działania niepożądane dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej	73
Tabela 28. Zmęczenie dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej	74
Tabela 29. Ból głowy dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	75
Tabela 30. Wysypka skórna dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej	77
Tabela 31. Senność dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej	78
Tabela 32. Zawroty głowy dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	79
Tabela 33. Nudności i/lub wymioty dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	81
Tabela 34. Podwójne widzenie dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	82
Tabela 35. Infekcja dla porównania LTG vs CBZ – wyniki analizy ilościowej.....	83
Tabela 36. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	86
Tabela 37. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach.....	87
Tabela 38. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	88
Tabela 39. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	90
Tabela 40. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach	90
Tabela 41. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	92
Tabela 42. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach	92
Tabela 43. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	94

Tabela 44. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach.....	94
Tabela 45. Ukończenie badania dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej	96
Tabela 46. Ukończenie badania dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy w podgrupach	96
Tabela 47. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LTG vs VPA (HR)	98
Tabela 48. Czas do niepowodzenia leczenia dla porównania LTG vs VPA (średnia i mediana)	98
Tabela 49. Czas do remisji napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA.....	99
Tabela 50. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LTG vs VPA (HR).....	100
Tabela 51. Czas do pierwszego napadu padaczkowego dla porównania LTG vs VPA (średnia/mediana liczba dni).....	100
Tabela 52. Jakość życia dla porównania LTG vs VPA – wyniki badania Biton 2001 (parametry dychotomiczne).....	103
Tabela 53. Jakość życia dla porównania LTG vs VPA – wyniki badania Biton 2001 (parametry ciągłe)	104
Tabela 54. Jakość życia dla porównania LTG vs VPA – wyniki badania SANADb.....	104
Tabela 55. Zgony dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej	106
Tabela 56. Działania niepożądane dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	107
Tabela 57. Działania niepożądane związane z leczeniem dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	108
Tabela 58. Ciężkie działania niepożądane dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej...	109
Tabela 59. Zmęczenie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	110
Tabela 60. Ból głowy dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej	111
Tabela 61. Wysypka skórna dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	113
Tabela 62. Senność dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	114
Tabela 63. Zawroty głowy dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej	115
Tabela 64. Nudności i/lub wymioty dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	117
Tabela 65. Podwójne widzenie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej	118
Tabela 66. Drżenie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	119
Tabela 67. Wzrost masy ciała dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	120
Tabela 68. Zranienie wypadkowe dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej	121

Tabela 69. Problemy z pamięcią dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	122
Tabela 70. Zwiększone łaknienie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej.....	123
Tabela 71. Łysienie dla porównania LTG vs VPA – wyniki analizy ilościowej	124
Tabela 72. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – wpływ LPP na przebieg ciąży oraz zdrowie dzieci kobiet stosujących LPP	132
Tabela 73. Zestawienie działań niepożądanych dla lamotryginy (na podstawie ChPL Lamitrin®) [10]	137
Tabela 74. Wyniki badania LAM116318.....	142
Tabela 75. Zestawienie działań niepożądanych dla karbamazepiny (na podstawie ChPL Amizepin®) [12]	145
Tabela 76. Zestawienie działań niepożądanych dla walproinianu (na podstawie ChPL Convulex®) [14]	152
Tabela 77. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania lamotryginy z karbamazepiną	160
Tabela 78. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania lamotryginy z walproinianem	161
Tabela 79. Charakterystyka badania SCAB4007.....	190
Tabela 80. Charakterystyka badania LAM40119.....	192
Tabela 81. Charakterystyka badania Brodie 1995.....	194
Tabela 82. Charakterystyka badania Brodie 1999.....	196
Tabela 83. Charakterystyka badania Reunanen 1996.....	198
Tabela 84. Charakterystyka badania Nieto-Barrera 2001.....	200
Tabela 85. Charakterystyka badania Fakhoury 2004	202
Tabela 86. Charakterystyka badania Steinhoff 2005	204
Tabela 87. Charakterystyka badania Lee 2011.....	206
Tabela 88. Charakterystyka badania Rowan 2005	208
Tabela 89. Charakterystyka badania Saetre 2007.....	210
Tabela 90. Charakterystyka badania Gilad 2007	212
Tabela 91. Charakterystyka badania SANAD (Marson 2007)	214

Tabela 92. Charakterystyka badania Coppola 2004.....	217
Tabela 93. Charakterystyka badania Kwan 2009	219
Tabela 94. Charakterystyka badania Stephen 2007.....	221
Tabela 95. Charakterystyka badania Glauser 2010.....	223
Tabela 96. Charakterystyka badania Gilliam 1998.....	225
Tabela 97. Charakterystyka badania Biton 2001.....	227
Tabela 98. Szczegółowe wyniki oceny randomizowanych badań klinicznych w skali Jadad.....	229
Tabela 99. Szczegółowe wyniki badań klinicznych dla porównania LTG vs CBZ	230
Tabela 100. Szczegółowe wyniki badań klinicznych dla porównania LTG vs VPA.....	253
Tabela 101. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)	271
Tabela 102. Wyszukiwanie w bazie Embase (Ovid).....	272
Tabela 103. Wyszukiwanie w The Cochrane Library	272
Tabela 104. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej.....	273
Tabela 105. Zestawienie odnalezionych w ramach analizy przeglądów systematycznych i raportów HTA	276
Tabela 106. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia	286
Tabela 107. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	302
Tabela 108. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad	303
Tabela 109. Formularz ekstrakcji charakterystyki randomizowanych badań klinicznych.....	303
Tabela 110. Formularz ekstrakcji i podsumowania wyników dla parametrów dychotomicznych	304
Tabela 111. Formularz prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych (bez metaanalizy)	304
Tabela 112. Formularz prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych (z wynikami metaanalizy)	304
Tabela 113. Formularz prezentacji wyników analizy w podgrupach	304
Tabela 114. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych (HR).....	305

Tabela 115. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych (pozostałe miary statystyczne).....	305
---	-----

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM)	45
Rysunek 2. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs CBZ - wynik meataanalizy	53
Rysunek 3. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania LTG vs CBZ - wynik meataanalizy	56
Rysunek 4. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs CBZ - wynik meataanalizy	58
Rysunek 5. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy	60
Rysunek 6. Ukończenie badania dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy.....	62
Rysunek 7. Zgony dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy	70
Rysunek 8. Działania niepożądane dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy.....	72
Rysunek 9. Ciężkie działania niepożądane dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy	73
Rysunek 10. Zmęczenie dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy.....	74
Rysunek 11. Ból głowy dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy	75
Rysunek 12. Wysypka skórna dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy	77
Rysunek 13. Senność dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy.....	78
Rysunek 14. Zawroty głowy dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy	79
Rysunek 15. Nudności i/lub wymioty dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy.....	80
Rysunek 16. Podwójne widzenie dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy.....	81
Rysunek 17. Infekcja dla porównania LTG vs CBZ – wynik metaanalizy	82
Rysunek 18. Brak napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA - wynik meataanalizy.....	86
Rysunek 19. Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	88
Rysunek 20. Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania - LTG vs VPA - wynik meataanalizy	90

Rysunek 21. Utrata z powodu braku skuteczności dla porównania LTG vs VPA - wynik meataanalizy	92
Rysunek 22. Niepowodzenie leczenia dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	94
Rysunek 23. Ukończenie badania dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	96
Rysunek 24. Zgony dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	105
Rysunek 25. Działania niepożądane dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	107
Rysunek 26. Działania niepożądane związane z leczeniem dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	108
Rysunek 27. Ciężkie działania niepożądane dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	109
Rysunek 28. Zmęczenie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	110
Rysunek 29. Ból głowy dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	111
Rysunek 30. Wysypka skórna dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	112
Rysunek 31. Senność dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	114
Rysunek 32. Zawroty głowy dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	115
Rysunek 33. Nudności i/lub wymioty dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	116
Rysunek 34. Podwójne widzenie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	117
Rysunek 35. Drżenie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	119
Rysunek 36. Wzrost masy ciała dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	120
Rysunek 37. Zranienie wypadkowe dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	121
Rysunek 38. Problemy z pamięcią dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	122
Rysunek 39. Zwiększone łaknienie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	123
Rysunek 40. Łysienie dla porównania LTG vs VPA – wynik metaanalizy	124

16. Aneks

16.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy

Tabela 79. Charakterystyka badania SCAB4007

SCAB4007				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ*				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Nowo zdiagnozowana padaczka 2. Wiek: 16-64 lata 3. Częściowe i/lub uogólnione toniczno-kloniczne napady padaczkowe		<u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Napady nieświadomości, miokloniczne lub młodzieńcza padaczka miokloniczna 2. Postępujące choroby neurologiczne 3. Opóźnienie umysłowe 4. Poważne choroby psychiczne lub inne poważne zaburzenia zdrowia 5. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych obecne lub w przeszłości		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody)			
Zaślepienie próby	Bez zaślepienia (badanie otwarte)			
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	1			
Analiza wyników	Skuteczność: podstawowa analiza – PP (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i ukończyli 52-tyg. okres badania), przeprowadzono również analizę ITT (wszyscy zrandomizowani i leczeni pacjenci) oraz analizę w grupie pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed 4 wizytą / Bezpieczeństwo: ITT			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 25% / CBZ: 27% Nie podano dokładnie przyczyn nieukończenia badania			
Miejsce badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (22 ośrodki w 4 krajach)			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Ogólny wyniki oceny funkcji poznawczych, zmiana w zakresie funkcji poznawczych, utrata z badania ogółem, utrata z badania z powodu AE, ukończenie badania, brak napadów padaczkowych, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w fazie utrzymywania dawki, zgony, AE ogółem, SAE, AE związane z leczeniem, poszczególne AE			
Charakterystyka populacji				
		LTG	CBZ	p
Liczba pacjentów		73	70	ND
Wiek (w latach)		bd	bd	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd
% mężczyzn		55	43	bd
Wcześniejsze leczenie	Nieleczeni	100	100	NS

(% pacjentów)	Monoterapia	0	0	NS
	Napady po okresie remisji	0	0	NS
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)		bd	bd	bd
Liczba napadów padaczkowych		bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	<p style="text-align: center;">LTG (1-2 tydz. – 25 mg OD; 3-4 tydz. – 50 mg OD; po 4 tyg. – 100-200 mg OD). Dawka podtrzymująca mogła być modyfikowana w zakresie 100-700 mg OD, jeśli wyższe niż 200 mg OD dawki leku były konieczne, by uzyskać kontrolę napadów.</p>			
Komparator	<p style="text-align: center;">CBZ SR (właściwe dawki leku były dobierane indywidualnie na podstawie rekomendacji oraz doświadczenia badacza; maksymalne dawki, które nie mogły być przekroczone podczas badania: 1-2 tydz. – 200 mg TD; 3-4 tydz. – 400 mg TD; po 4 tyg. – 800 mg TD).</p>			
Okres leczenia	52 tygodnie			
Okres obserwacji	52 tygodnie			
Dodatkowe informacje / uwagi				
-				

* - nie ustalono, w jakiej metodyce zostało zaprojektowane badanie

Tabela 80. Charakterystyka badania LAM40119

LAM40119				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ (badanie <i>superiority</i>)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: 1. Nieleczona wcześniej padaczka 2. Częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne napady padaczkowe 3. Co najmniej 2 niesprowokowane napady podczas ostatnich 24 tyg. przed rozpoczęciem badania, z odstępem pomiędzy napadami większym niż 24 godz. 4. Negatywny wynik testu ciążyowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym (w trakcie badania kobiety te miały stosować wiarygodne metody antykoncepcji)		Kryteria wykluczenia: 1. Postępująca choroba centralnego systemu nerwowego 2. Stosowanie LTG lub CBZ w przeszłości 3. Napady związane z leczeniem w wywiadzie 4. Spożywanie alkoholu 5. Ostre stany chorobowe		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody)			
Zaślepienie próby	Bez zaślepienia (badanie otwarte)			
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	2			
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i przyszli na co najmniej 1 wizytę kontrolną) / Bezpieczeństwo: ITT (pacjenci, którzy podpisali zgodę na udział w badaniu i zostali zrandomizowani)			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 35% / CBZ: 30% Podano przyczyny nieukończenia badania			
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (21 ośrodków); Korea			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie zostało zorganizowane przez <i>Korean Epilepsy Society</i>			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Ukończenie badania, utrata z badania ogółem, utrata z badania z różnych powodów (AE, brak skuteczności), brak napadów padaczkowych w ciągu fazy utrzymywania dawki, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w fazie utrzymywania dawki, zgony, AE ogółem, SAE, AE związane z leczeniem, poszczególne AE			
Charakterystyka populacji				
		LTG	CBZ	p
Liczba pacjentów		264	129	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)		34 (16)	38 (16)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd
% mężczyzn		42	33	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	100	100	NS
	Monoterapia	0	0	NS
	Napady po okresie remisji	0	0	NS
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych	Częściowe	70	80	bd

LAM40119				
(% pacjentów)	Uogólnione toniczno-kloniczne	28	17	bd
Liczba napadów padaczkowych – mediana (1 - 3 kwartyli)	W ciągu 6 mies. przed badaniem	3 (2-5)	3 (2-7)	bd
	W ciągu 3 mies. przed badaniem	2 (1-3)	2,0 (1,5-4)	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	<p style="text-align: center;">LTG</p> (dawka początkowa 25 mg/dobę; następnie dawka zwiększana zgodnie z ustalonym harmonogramem do 200 mg/dobę (schemat podania OD lub TD)). Dawka podtrzymująca powinna być osiągnięta w ciągu 8 tyg. zgodnie z protokołem. Faza utrzymywania dawki (200 mg/dobę): kolejne 24 tyg. Dawka mogła być modyfikowana w zakresie 100-500 mg/dobę, by uzyskać odpowiednią kontrolę napadów lub w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych AE.			
Komparator	<p style="text-align: center;">CBZ</p> (dawka początkowa 100 mg/dobę; następnie dawka zwiększana zgodnie z ustalonym harmonogramem do 600 mg/dobę (schemat podania OD lub TD)). Dawka podtrzymująca powinna być osiągnięta w ciągu 8 tyg. zgodnie z protokołem. Faza utrzymywania dawki (600 mg/dobę): kolejne 24 tyg. Dawka mogła być modyfikowana w zakresie 400-1200 mg/dobę, by uzyskać odpowiednią kontrolę napadów lub w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych AE.			
Okres leczenia	32 tygodnie			
Okres obserwacji	32 tygodnie			
Dodatkowe informacje / uwagi				
-				

Tabela 81. Charakterystyka badania Brodie 1995

Brodie 1995				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ (badanie <i>superiority</i>)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: 1. Pacjenci w wieku ≥ 13 lat 2. Nowo zdiagnozowana padaczka (częściowe i/lub uogólnione toniczno-kloniczne napady padaczkowe) 3. Nieleczeni wcześniej lekami przeciwpadaczkowymi 4. Co najmniej 2 napady podczas ostatnich 6 mies. przed rozpoczęciem badania (jeden z nich w ciągu ostatnich 3 mies. przed badaniem)		Kryteria wykluczenia: 1. Poważna choroba organiczna lub psychiczna 2. Poważna obniżona sprawność umysłowa 3. Ostra lub postępująca choroba neurologiczna 4. Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne ocenione jako istotne klinicznie 5. Stosowanie jakiegokolwiek leczenia długotrwałego z wyj. doustnej antykoncepcji 6. Nadużywanie alkoholu i/lub innej substancji 7. Ciąża, karmienie piersią lub możliwość bycia w ciąży		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja (brak opisu metody) / stratyfikacja w zależności od typu napadów padaczkowych		
Zaślepienie próby		Podwójne zaślepienie (identycznie wyglądające tabletki)		
Ukrycie kodu alokacji		Brak danych		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM		IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		4		
Analiza wyników		Skuteczność: mITT (wszyscy zrandomizowani, którzy otrzymali leczenie, nie naruszyli protokołu badania i dla których dostępne były jakiekolwiek wyniki dotyczące napadów padaczkowych w okresie obserwacji) / Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)		
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		LTG: 35% / CBZ: 49% Podano przyczyny nieukończenia badania		
Miejsce badania		Wieloośrodkowe (8 ośrodków); Wielka Brytania		
Źródła finansowania badania / konflikt interesów		Badanie wsparte przez Wellcome Foundation.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)		Brak napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 24 i 40 tyg. leczenia, liczba napadów w ciągu ostatnich 24 i 40 tyg. leczenia, ukończenie badania, utrata z badania ogółem, utrata z badania z różnych powodów (AE, brak skuteczności), czas do wystąpienia pierwszego napadu po 6 tyg. leczenia, czas do utraty z badania, poszczególne AE, AE prowadzące do utraty z badania.		
Charakterystyka populacji				
		LTG	CBZ	p
Liczba pacjentów		131	129	ND
Wiek (w latach) – mediana [zakres] (średnia)		28 [14-70] (33)	27 [13-81] (30)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd
% mężczyzn		41	45	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	100	100	NS
	Monoterapia	0	0	NS
	Napady po okresie remisji	0	0	NS
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd
Rodzaj napadów	napady częściowe z lub bez uogólnienia	56	57	bd

Brodie 1995				
padaczkowy (% pacjentów)	pierwotnie uogólnione napady toniczno- kloniczne	46	48	bd
Liczba napadów padaczkowych - mediana [zakres] (średnia)		4 [1-1020] (36)	3 [1-960] (22)	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LTG 50 mg (50 mg - 1 tabletko rano przez pierwszy tydzień; 100 mg- 1 rano i 1 wieczorem przez drugi tydzień; 150 mg - 1 rano i 2 wieczorem przez kolejne 2 tyg., następnie faza dostosowywania dawki: 5.-24. tydzień). Mediana (zakres) dla pacjentów, którzy ukończyli badanie: 150 (100-300) mg/dobę			
Komparator	CBZ 200 mg (200 mg - 1 tabletko rano przez pierwszy tydzień; 400 mg - 1 rano i 1 wieczorem przez drugi tydzień; 600 mg - 1 rano i 2 wieczorem przez kolejne 2 tyg., następnie faza dostosowywania dawki: 5.-24. tydzień) Mediana (zakres) dla pacjentów, którzy ukończyli badanie: 600 (300-1400) mg/dobę			
Okres leczenia	48 tygodni			
Okres obserwacji	48 tygodni			
Dodatkowe informacje / uwagi				
Po 4-tyg. fazy zwiększania dawki leku (od 50 do 150 mg dla LTG i od 200 do 600 mg dla CBZ), dawka mogła być dostosowywana w zależności od skuteczności, AE i koncentracji leku w osoczu krwi (do końca 24 tygodnia). Maksymalna dozwolona dawka to: 400 mg/dobę LTG i 1600 mg/dobę CBZ.				

Tabela 82. Charakterystyka badania Brodie 1999

Brodie 1999				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ (badanie <i>superiority</i>)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: 1. Nowo zdiagnozowana padaczka 2. Wiek ≥ 65 lat 3. Co najmniej 2 napady (bez względu na rodzaj napadu) w okresie 1 roku przed włączeniem do badania, w tym co najmniej jeden w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania 4. Wynik testu <i>Hodkinson Mental Test</i> ≥ 7 5. Spodziewana dalsza długość życia > 6 mies.		Kryteria wykluczenia: 1. Brak		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją względem ośrodka; randomizacja w stosunku 2:1			
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie (tabletki LTG i CBZ zostały dopasowane do siebie pod względem wyglądu)			
Ukrycie kodu alokacji	Komputerowo wygenerowany kod randomizacyjny ukryty przed badaczami			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5			
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, niezależnie od tego, czy naruszyli protokół badania lub nie ukończyli badania) / Bezpieczeństwo: mITT			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 29% / CBZ: 58% Podano przyczyny nieukończenia badania			
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (26 ośrodków); Wielka Brytania			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Brak napadów w ciągu ostatnich 16 tyg. leczenia, czas do wystąpienia pierwszego i czwartego napadu, czas do utraty z badania, ukończenie badania, utrata z badania (ogółem, z powodu AE, z powodu braku skuteczności), zgony, AE ogółem, SAE, AE prowadzące do utraty z badania, AE związane z leczeniem, poszczególne AE.			
Charakterystyka populacji				
		LTG	CBZ	p
Liczba pacjentów		102	48	ND
Wiek (w latach) – średnia [zakres] (średnia)		77 [65-94] (77)	76 [66-88] (76)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd
% mężczyzn		54	58	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	100	100	NS
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)	Uraz naczyniowo-mózgowy	30	38	bd
	Inne	bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Idiopatyczne	41	31	bd
	Kryptogenne	21	25	bd

Brodie 1999				
	Objawowe	38	44	bd
Liczba napadów padaczkowych – mediana [zakres]		4 [1-276]	5 [1-108]	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LTG (1-2 tydz. - 25 mg, 3-4 tydz. - 25 mg TD (50 mg/dobę), 5-6 tydz. - 50 mg TD (100 mg/dobę), następnie faza dostosowywania dawki w zakresie 100-500 mg/dobę) Mediana (zakres) dla pacjentów, którzy ukończyli badanie: 100 (75-300) mg/dobę			
Komparator	CBZ (1-2 tydz. - 100 mg, 3-4 tydz. - 100 mg TD (200 mg/dobę), 5-6 tydz. - 200 mg TD (400 mg/dobę), następnie faza dostosowywania dawki w zakresie 400-2000 mg/dobę) Mediana (zakres) dla pacjentów, którzy ukończyli badanie: 400 (200-800) mg/dobę			
Okres leczenia	24 tygodnie			
Okres obserwacji	24 tygodnie			
Dodatkowe informacje / uwagi				
Dozwolona była redukcja dawek - LTG (o 25 mg; do minimum 75 mg/dobę) i CBZ (o 100 mg; do minimum 300 mg/dobę) w przypadku wystąpienia AE. Dawka mogła być również zwiększona, by uzyskać odpowiednią kontrolę napadów.				

Tabela 83. Charakterystyka badania Reunanen 1996

Reunanen 1996						
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ (badanie <i>superiority</i>)						
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania						
Kryteria włączenia: 1. Wiek >12 lat 2. Nieleczona, nowo zdiagnozowana padaczka lub nawrót padaczki (pacjenci z obecną padaczką definiowani byli jako ci, którzy byli wcześniej leczeni lekami przeciwpadaczkowymi, ale otrzymali nie więcej niż 2 dawki leku przeciwpadaczkowego w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania) 3. Częściowe i/lub uogólnione napady toniczno-kloniczne 4. Co najmniej 2 napady w ciągu 6 mies. (co najmniej 1 w ciągu 3 mies.) przed włączeniem do badania		Kryteria wykluczenia: 1. Stan padaczkowy (<i>status epilepticus</i>) w wywiadzie 2. Wystąpienie >30 epizodów napadów w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania 3. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania (z wyj. 1-2 dawek w ostrej fazie choroby) 4. Istotne choroby organiczne lub psychiczne 5. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych 6. Stosowanie lub nadużywanie jakichkolwiek leków lub innych substancji, które mogłyby wpłynąć na wyniki badania, 7. Ciąża, laktacja, możliwość bycia w ciąży				
Metodyka badania						
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja (brak opisu metody)				
Zaślepienie próby		Brak zaślepienia (badanie otwarte)				
Ukrycie kodu alokacji		Procedura przydzielania pacjentów do grup zaślepienia (nieznana badaczom)				
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM		IIA				
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		2				
Analiza wyników		Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani) – czas do utraty z badania, mITT (do analizy nie włączono pacjentów, którzy zostali wycofani z badania przed 42 dniem leczenia) – czas do pierwszego napadu / Bezpieczeństwo: ITT				
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		LTG100: 20% / LTG200: 9% / CBZ: 25% Podano przyczyny nieukończenia badania				
Miejsce badania		Międzynarodowe, wieloośrodkowe (56 ośrodków); Europa, Australia				
Źródła finansowania badania / konflikt interesów		Brak danych				
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)		Brak napadów w ciągu ostatnich 24 tyg. leczenia, czas do wystąpienia pierwszego napadu, czas do utraty z badania, ukończenie badania, utrata z badania (ogółem, z powodu AE, z powodu braku skuteczności), zgony, AE ogółem, AE związane z leczeniem, AE prowadzące do utraty z badania, poszczególne AE.				
Charakterystyka populacji						
		LTG 100	LTG 200	CBZ	p	
Liczba pacjentów		115	111	117	ND	
Wiek (w latach) – średnia [zakres]		33 [13-72]	30 [12-66]	32 [13-71]	bd	
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego – średnia [zakres]		29 [0-71]	26 [1-61]	28 [1-70]	bd	
% mężczyzn		54	58	50	bd	
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)		bd	bd	bd	bd	
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd	bd	
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)		Objawowe	25	22	26	bd
		Inne	bd	bd	bd	bd
Liczba napadów padaczkowych (w ciągu ostatnich 6 mies.) –		3 (9)	3 (12)	3 (15)	bd	

Reunanen 1996				
mediana (średnia)				
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LTG 100 (1-2 tydz. - 25 mg/dobę, 3-4 tydz. - 50 mg/dobę, 5-30 tydz. - 100 mg/dobę)			
	LTG 200 (1-2 tydz. - 25 mg/dobę, 3-4 tydz. - 50 mg/dobę, 5-30 tydz. - 200 mg/dobę)			
Komparator	CBZ 600 (1-2 tydz. - 200 mg/dobę, 3-4 tydz. - 400 mg/dobę, 5-30 tydz. - 600 mg/dobę)			
Okres leczenia	30 tygodni			
Okres obserwacji	30 tygodni			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p>LTG podawana w postaci tabletki lub kapsułki raz dziennie (wieczorem), natomiast CBZ (różne postaci i formuły, również SR) – w schemacie TD. Schemat leczenia nie był zmieniany chyba, że wystąpiło jakiegokolwiek klinicznie istotne AE ocenione jako związane z leczeniem. W tym przypadku dawka podtrzymująca mogła być zmniejszona o nawet 50%. Jeśli wymagane było jeszcze większe zmniejszenie dawki – pacjenta wycofano z badania. Pacjent był również wycofany z badania w przypadku: wycofania zgody na udział, rozwój innej poważnej choroby, szansy bycia w ciąży lub poważnego nieprzestrzegania zaleceń lekarza (<i>non-compliance</i>).</p>				

Tabela 84. Charakterystyka badania Nieto-Barrera 2001

Nieto-Barrera 2001				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ (badanie <i>superiority</i>)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nowo zdiagnozowana lub obecnie nieleczone padaczka (napady częściowe dobrze rozpoznawalne przez pacjenta lub opiekuna i możliwe do sklasyfikowania) 2. Wiek ≥ 2 lata 3. Co najmniej 2 częściowe napady w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania i co najmniej 1 napad częściowy lub wtórnie uogólniony napad toniczno-kloniczny w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania 4. Nieprawidłowości ogniskowe (w ocenie radiologicznej lub EEG) 		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brak 		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na wiek (2-12, 13-64 i ≥ 65 lat) i kraju			
Zaślepienie próby	Brak zaślepienia (badanie otwarte)			
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	1			
Analiza wyników	Skuteczność: PP – brak napadów (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy pozostali w badaniu przez co najmniej 18 tyg. od wizyty w 4 tyg.); ITT / Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 19% / CBZ: 23% Nie podano dokładnie przyczyn nieukończenia badania			
Miejsce badania	Międzynarodowe(wieloośrodkowe)			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Brak napadów w ciągu ostatnich 16 tyg. leczenia, odsetek pacjentów, którzy nie zostali utraceni z badania przed końcem 18 tyg. leczenia i byli wolni od napadów w ciągu ostatnich 16 tyg. leczenia, ukończenia badania, utrata z badania ogółem i z powodu AE/zgonu, czas do utraty z badania, AE ogółem, SAE, AE związane z leczeniem, poszczególne AE.			
Charakterystyka populacji				
		LTG	CBZ	p
	Liczba pacjentów	417	201	ND
	Wiek (w latach) – mediana [zakres]	19 [2-83]	20 [2-77]	bd
	Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego	bd	bd	bd
	% mężczyzn	53	53	bd
	Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	bd	bd	bd
	Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)	bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Częściowe proste	21	16	bd
	Częściowe złożone	44	39	bd
	Częściowe, wtórnie uogólnione	55	63	bd
	Uogólnione	1	<1	bd

Nieto-Barrera 2001				
Liczba napadów padaczkowych (napady/miesiąc) – mediana [zakres] (średnia)		0,7 [0,2-1500] (10)	0,5 [0,2-600] (7)	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	Pacjenci w wieku 2-12 lat	LTG (1-2 tydz. - 0,5 mg/kg OD, 3-4 tydz. - 1 mg/kg OD, 5 tydz. - 2 mg/kg OD, 6 tydz. - 2 lub 3 mg/kg OD, 7-24 tydz. - faza dostosowywania dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie: 2-15 mg/kg OD)		
	Pacjenci w wieku 13-64 lat	LTG (1-2 tydz. - 25 mg OD, 3-4 tydz. - 50 mg OD, 5 tydz. - 100 mg OD, 6 tydz. - 150 mg OD, 7-24 tydz. - faza dostosowywania dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie: 200-700 mg OD)		
	Pacjenci w wieku ≥65 lat	LTG (1-2 tydz. - 25 mg OD, 3-4 tydz. - 50 mg OD, 5 tydz. - 100 mg OD, 6 tydz. - 100 lub 150 mg OD, 7-24 tydz. - faza dostosowywania dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie: 100-700 mg OD)		
Komparator	Pacjenci w wieku 2-12 lat	CBZ 5-40 mg/kg na dzień		
	Pacjenci w wieku >12 lat	CBZ 100-1500 mg/dobę		
Okres leczenia	24 tygodnie			
Okres obserwacji	24 tygodnie			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p>LTG podawana w formie tabletek 5, 25 lub 100 mg do sporządzania zawiesiny / do rozgryzania i żucia. CBZ podawana w formach dostępnych na rynku, również z fazą zwiększania dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie. Schemat OD mógł być zmieniony (dawka dzienna podzielona).</p> <p>W trakcie fazy utrzymywania dawki, dawka ta mogła być również zmniejszana, jeśli zaistniała taka potrzeba w opinii badacza. Pacjenci byli wycofywani z badania, jeśli redukcja dawki była konieczna w fazie zwiększania dawki lub kiedy pacjent był już na najniższej dawce w fazie utrzymania.</p>				

Tabela 85. Charakterystyka badania Fakhoury 2004

Fakhoury 2004						
Rodzaj badania: RCT, dwuramienne: LTG vs CBZ i LTG vs VPA (badanie <i>superiority</i>)						
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania						
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> 1. Wiek ≥ 16 lat 2. Pacjenci z padaczką z jakimkolwiek typem napadów klasyfikowanym wg <i>International Classification of Seizures</i> 3. Monoterapia LPP trwająca ≥ 4 tyg. przed kwalifikacją do badania 4. Brak kontroli napadów padaczkowych mimo leczenia 5. ≥ 2 napady padaczkowe w ciągu 8 tyg. przed kwalifikacją do badania 6. Wg oceny klinicysty, chorzy kwalifikujący się do terapii wspomagającej LTG, CBZ lub VPA oraz ew. kandydaci do przełączenia leczenia na monoterapię LTG, CBZ lub VPA 7. Kobiety tylko z ujemnym testem ciążowym i wyrażające zgodę na stosowanie wiarygodnych metod antykoncepcyjnych lub niezdolne do zajścia w ciążę				<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> 1. Leczenie >1 LPP w momencie kwalifikacji do badania 2. Stosowanie fenobarbitalu lub prymidonu, których nie można odstawić w ciągu 8 tyg.		
Metodyka badania						
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja (brak opisu metody)				
Zaślepienie próby		Brak zaślepienia (badanie otwarte)				
Ukrycie kodu alokacji		Brak danych				
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM		IIA				
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		2				
Analiza wyników		Skuteczność: dla braku napadów lub $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów - ITT i PP (pacjenci, którzy ukończyli fazę monoterapii, zdefiniowani jako pacjenci, którzy w 28 tyg. leczenia przebyli ≥ 7 tyg. monoterapii z zachowaniem ciągłości); pozostałe punkty końcowe - ITT / Bezpieczeństwo: ITT				
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		LTG vs CBZ – LTG: 30%; CBZ: 35% LTG vs VPA – LTG: 30%; VPA: 46% Podano dokładnie przyczyny nieukończenia badania				
Miejsce badania		Wieloośrodkowe (52 ośrodki); USA (badanie było częścią większego badania międzynarodowego, przeprowadzanego jeszcze w 17 innych krajach)				
Źródła finansowania badania / konflikt interesów		GlaxoSmithKline				
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)		Brak napadów, $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów podczas fazy monoterapii (21-28 tydz.) oraz pozostałych faz, czas do niepowodzenia leczenia (przerwanie stosowania badanego leku z powodu braku skuteczności lub niskiej tolerancji), czas do wystąpienia pierwszego napadu, ukończenie badania, przerwanie leczenia, niepowodzenie leczenia, AE ogółem związane z leczeniem, poszczególne AE związane z leczeniem.				
Charakterystyka populacji						
		LTG vs CBZ		LTG vs VPA		p
		LTG	CBZ	LTG	VPA	
Liczba pacjentów		98	46	105	53	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)		41 (15)	40 (13)	38 (13)	39 (13)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd	bd	bd
% mężczyzn		41	46	44	38	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	0	0	0	bd	bd
	Monoterapia	100	100	100	98	bd

Fakhoury 2004						
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (w ciągu 2 mies. przed kwalifikacją do badania) (% pacjentów)	Częściowe proste	26	33	33	28	bd
	Częściowe złożone	57	70	62	72	bd
	Częściowe, wtórnie uogólnione	40	30	29	36	bd
	Inne	24	22	19	21	bd
Liczba napadów padaczkowych (w ciągu 2 mies. przed kwalifikacją do badania) – średnia (SD)		14 (38)	18 (50)	7 (11)	8 (14)	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia						
Interwencja	LTG (dodana zgodnie z ChPL)					
Komparator	CBZ (dawkowanie i schemat wprowadzania leku ustalony przez badacza, starano się, by był zgodny z tym opisanym w ChPL)					
	VPA (dawkowanie i schemat wprowadzania leku ustalony przez badacza, starano się, by był zgodny z tym opisanym w ChPL)					
Okres leczenia	28 tygodni (1-4 tydz. – włączenie i zwiększanie dawki badanych leków; 5-12 tydz. - faza stabilizacji 2 LPP; 13-20 tydz. - faza wycofywania „starego” LPP w przypadku, gdy oceniono, iż jest to klinicznie wskazane; 21-28 tydz. - monoterapia badanym LPP lub stosowanie 2 LPP)					
Okres obserwacji	28 tygodni					
Dodatkowe informacje / uwagi						
Pacjenci, u których nie można było wycofać leku stosowanego przed badaniem, mogli kontynuować udział w badaniu stosując obydwa leki („stary” i badany lek)						

Tabela 86. Charakterystyka badania Steinhoff 2005

Steinhoff 2005					
Rodzaj badania: RCT, dwuramiennie: LTG vs CBZ (napady częściowe) i LTG vs VPA (napady uogólnione) (badanie superiority)					
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania					
Kryteria włączenia:			Kryteria wykluczenia:		
1. Wiek ≥ 12 lat 2. Nowo zdiagnozowana padaczka (napady częściowe – LTG vs CBZ; napady uogólnione – LTG vs VPA) 3. ≥ 1 napad padaczkowy i zmiany w badaniu EEG lub badaniu obrazowym wskazujące na zespół padaczkowy wymagający w ocenie badacza stosowania leków przeciwpadaczkowych 4. Stosowanie wiarygodnych metod antykoncepcyjnych lub niepłodność w przypadku kobiet			1. Przeciwwskazania do stosowania LTG, CBZ lub VPA 2. Pacjenci leczeni wcześniej LTG, CBZ lub VPA 3. Długotrwałe stosowanie leków przeciwpadaczkowych 4. Cięża lub okres karmienia piersią 5. Zaburzenia funkcji wątroby lub nerek 6. Leczenie inhibitorami monoaminoooksydazy		
Metodyka badania					
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja bez stratyfikacji (brak opisu metody)			
Zaślepienie próby		Brak zaślepienia (badanie otwarte)			
Ukrycie kodu alokacji		Brak danych			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM		IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		2			
Analiza wyników		Skuteczność: mITT (wszyscy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku; z analizy wykluczono 15 pacjentów: 4 – po dodatkowej ocenie głównego badacza dot. potwierdzenia diagnozy, 9 – brak uczestnictwa w wizytach kontrolnych, 1 – wątpliwa diagnoza, 1 – zakwestionowanie słuszności stosowania leków przeciwpadaczkowych już po rekrutacji) / Bezpieczeństwo: mITT			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		LTG vs CBZ – LTG: 27%; CBZ: 33% LTG vs VPA – LTG: 15%; VPA: 13% Podano dokładnie przyczyny nieukończenia badania			
Miejsce badania		Wieloośrodkowe (24 ośrodki); Niemcy			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów		GlaxoSmithKline			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)		Brak napadów w ciągu ostatnich 8 tyg. (pomiędzy 17 a 24 tyg.) leczenia oraz w ciągu całego badania, ukończenie badania, utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), AE ogółem, SAE, AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, AE prowadzące do utraty z badania, najczęściej występujące AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem			
Charakterystyka populacji					
	LTG vs CBZ		LTG vs VPA		p
	LTG	CBZ	LTG	VPA	
Liczba pacjentów	88	88	33	30	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)	47 (19)	43 (17)	22 (13)	23 (11)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego	bd	bd	bd	bd	bd
% mężczyzn	59	61	39	47	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	bd

Steinhoff 2005					
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	bd
Liczba napadów padaczkowych (w ciągu 6 mies. poprzedzających włączenie do badania) – średnia (SD)	13 (37)	12 (27)	16 (44)	23 (53)	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia					
Interwencja	LTG w formie tabletek: 1-2 tydz. - 25 mg OD, 3-4 tydz. - 50 mg OD, od 5 tyg. – 100 mg OD lub 50 mg TD; zalecana dawka podtrzymująca: 100-200 mg/dobę (możliwość zwiększenia dawki do 500 mg/dobę w uzasadnionych klinicznie przypadkach)				
Komparator	CBZ w formie tabletek SR: dawka początkowa 200-400 mg/dobę dla dorosłych, 200-300 mg/dobę dla pacjentów w wieku 11-15 lat; zalecana dawka podtrzymująca: 600-1200 mg/dobę dla dorosłych, 600-1000 mg/dobę u pacjentów w wieku 11-15 lat (możliwość zwiększenia dawki zgodnie z niemieckimi wytycznymi zawartymi w ulotce leku).				
	VPA w formie tabletek: dawka początkowa 5-10 mg/kg m.c. /dobę zwiększana co 4-7 dni o ok. 5 mg/kg m.c.; zalecana dawka podtrzymująca: 600-1200 mg/dobę dla dzieci w wieku 6-14 lat (m.c. 20-40 kg), 600-1500 mg/dobę dla młodzieży ≥14 r.ż. i dorosłych z niższą masą ciała (40-60 kg), 1200-2100 mg/dobę dla dorosłych i młodzieży z wyższą masą ciała (≥60 kg) (możliwość zwiększenia dawki zgodnie z niemieckimi wytycznymi zawartymi w ulotce leku).				
Okres leczenia	24 tygodnie				
Okres obserwacji	24 tygodnie				
Dodatkowe informacje / uwagi					
-					

Tabela 87. Charakterystyka badania Lee 2011

Lee 2011				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ (badanie <i>superiority</i>)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 16-60 lat 2. Nowo zdiagnozowana padaczka lub padaczka nieleczone przez co najmniej rok (napady częściowe) 3. Co najmniej 1 napad z lub bez wtórnego uogólnienia w ciągu ostatniego roku 		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stosowanie jakiegokolwiek leczenia przeciwpadaczkowego w ciągu ostatniego roku (z wyj. leczenia w sytuacjach nagłych przez okres ≤2 tyg.) 2. Wynik w skali FSIQ <70 3. Idiopatyczna padaczka z napadami uogólnionymi 4. Aktywna infekcja lub postępująca choroba centralnego układu nerwowego 5. Jakiegokolwiek neurologiczne lub inne zaburzenia, które wymagają zmian leczenia lub dawkowania 		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja blokowa			
Zaślepienie próby	Brak zaślepienia (badanie otwarte)			
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3			
Analiza wyników	Skuteczność: PP (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy ukończyli badanie) / Bezpieczeństwo: nie oceniano			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 32% / CBZ: 36% Podano przyczyny nieukończenia badania			
Miejsce badania	Wieloośrodkowe; Korea			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie wsparte finansowo przez GlaxoSmithKline			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Funkcje poznawcze i zachowanie oceniane za pomocą testów neuropsychologicznych m. in. <i>COWAT</i> , <i>Positive Symptom Total</i> , <i>Global Severity Index</i> ; jakość życia (<i>Symptom Check List-90</i> , <i>QOLIE-31</i>), ukończenie badania, utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), brak napadów padaczkowych			
Charakterystyka populacji				
		LTG	CBZ	p
Liczba pacjentów (pacjenci, którzy ukończyli badanie)		39	34	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)		35 (14)	37 (10)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego – średnia (SD)		29 (14)	30 (13)	bd
% mężczyzn		49	68	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Leczeni wcześniej	26	18	bd
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)	Uraz głowy	18	27	bd
	Inne	bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Częściowe kryptogenne	64	62	bd
	Częściowe objawowe	23	24	bd
	Niesklasyfikowane	13	15	bd

Lee 2011			
Liczba napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy – średnia (SD)	4 (6)	4 (6)	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia			
Interwencja	LTG: 25 mg/dobę – 1-2 tydz., 50 mg/dobę – 3-4 tydz., 100 mg/dobę – 5-6 tydz., 200 mg/dobę – 7-8 tydz.		
Komparator	CBZ: 100 mg/dobę – 1-2 tydz., 200 mg/dobę – 3-4 tydz., 400 mg/dobę – 5-6 tydz., 600 mg/dobę – 7-8 tydz.		
Okres leczenia	48 tygodni		
Okres obserwacji	48 tygodni		
Dodatkowe informacje / uwagi			
<p>Badanie: 8-tyg. faza zwiększania dawki oraz 40 tyg. faza podtrzymania dawki, w trakcie której dawka leku mogła być zwiększona maksymalnie do 500 mg/dobę dla LTG i do 1200 mg/dobę dla CBZ w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie. W przypadku CBZ zastosowano postać o kontrolowanym uwalnianiu. Leki podawane w dwóch podzielonych dawkach na dzień.</p>			

Tabela 88. Charakterystyka badania Rowan 2005

Rowan 2005			
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ (badanie <i>superiority</i>)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. Wiek ≥ 65 lat (po roku trwania badania kryterium rozszerzono i włączano pacjentów w wieku ≥ 60 lat)</p> <p>2. Nowo zdiagnozowana padaczka</p> <p>3. Nie leczeni dotychczas lekami przeciwpadaczkowymi, leczeni jedynie doraźnie (tzn. krócej niż 4 tyg.) lub stosujący leki przeciwpadaczkowe, których stężenie nie osiągnęło poziomu terapeutycznego</p> <p>4. ≥ 1 napad padaczkowy w okresie 3 miesięcy przed badaniem</p>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Współwystępowanie chorób rokujących przeżycie < 1 rok</p> <p>2. Postępujące zespoły neurologiczne i stany kliniczne, które mogłyby w istotny sposób zmienić odpowiedź na leczenie przeciwpadaczkowe</p> <p>3. Poważne zaburzenia psychiczne</p> <p>4. Alkoholizm lub nadużywanie leków</p> <p>5. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich w wywiadzie</p>	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja blokowa, centralna, komputerowa (bloki o różnej liczbie pacjentów) przeprowadzona oddzielnie dla każdego ośrodka		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie z podwójnym maskowaniem Uczestnicy otrzymywali leki w dwóch postaciach oznaczonych jako alfa (tabletki) i beta (kapsułki). Tabletki alfa zawierały 25 mg LTG lub PLC, kapsułki beta - 200 mg CBZ (w postaci tabletek zamkniętych w kapsułce) albo PLC. Warunki ślepej próby utrzymywano, zlecając choremu jednocześnie zwiększanie lub zmniejszanie liczby kapsułek i tabletek.		
Ukrycie kodu alokacji	Pielęgniarka koordynatorka lub jeden z badaczy z danego ośrodka dzwonił do Data Coordinating Center (DCC). Członek personelu DCC podawał niekolejny, swoisty dla danego ośrodka numer z generowanej przez komputer listy randomizacyjnej. Przypisany choremu numer odpowiadał właściwemu zestawowi leków przechowywanemu w aptece danego ośrodka. Choremu wydawano receptę na odpowiedni zestaw leków. Każdy nowy uczestnik otrzymywał pierwszą dawkę leku zwykle już w dniu randomizacji.		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci z wyj. 3 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu z powodu zamknięcia ośrodka badawczego, w którym zostali zrekrutowani) i PP (pacjenci, którzy pozostali w badaniu w danym okresie czasu) / Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy uczestniczyli w co najmniej 1 wizycie kontrolnej)		
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 44% / CBZ: 64% Podano przyczyny nieukończenia badania		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (18 ośrodków); USA		
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie wsparte finansowo przez Department of Veterans Affairs, Cooperative Studies Program. GSK i Pfizer zapewniły dostawę badanych leków i placebo oraz oznaczenia stężenia leków w osoczu. R. Ramsay był konsultantem i wykładowcą firm Pfizer i GSK. M. Uthman był konsultantem i wykładowcą firm Pfizer, GSK i Novartis; otrzymał także od tych firm fundusze na badania naukowe. M. Spitz był wykładowcą firm GSK, Novartis i Pfizer.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Ukończenie badania, brak napadów, czas do wystąpienia pierwszego napadu, utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), zgony, poszczególne działania niepożądane		
Charakterystyka populacji			
	LTG	CBZ	p
Liczba pacjentów	200	198	ND

Rowan 2005				
Wiek (w latach) – średnia (SD)		72 (7)	72 (8)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd
% mężczyzn		98	94	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)		bd	bd	bd
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)	Zawał mózgu	35	28	bd
	Miażdżyca tętnic mózgowych	13	15	bd
	Uraz głowy	7	7	bd
	Udar	52	48	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Uogólnione toniczno-kloniczne	25	29	bd
	Tylko częściowe złożone	45	42	bd
	Tylko częściowe proste	14	14	bd
	Uogólnione toniczno-kloniczne i częściowe	12	11	bd
	Częściowe złożone i proste	4	5	bd
Liczba napadów padaczkowych		bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LTG: 25 mg/dobę – 1-2 tydz., 50 mg/dobę – 3-4 tydz., 100 mg/dobę – 5 tydz. Dawka docelowa 150 mg/dobę			
Komparator	CBZ: LTG: 200 mg/dobę – 1-2 tydz., 400 mg/dobę – 3-4 tydz., 200 mg/dobę – kolejne tyg. Dawka docelowa 600 mg/dobę			
Okres leczenia	52 tygodni			
Okres obserwacji	52 tygodni			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p>Leki przeciwpadaczkowe przyjmowane w chwili włączenia do badania stopniowo odstawiano, zwiększając równocześnie dawkę leku badanego. W chwili włączenia do badania 40% chorych przyjmowało leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy, w tym 37% zażywało fenytoinę. 57% chorych nie zażywało żadnych leków przeciwpadaczkowych. Pacjenci byli zrandomizowani do jednej z trzech grup: GBP, LTG i CBZ; w niniejszej analizie uwzględniono wyniki tylko dla LTG i CBZ. W badaniu dopuszczono równoczesne stosowanie wszystkich leków z wyj. przewlekle przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych.</p> <p>Dawkowanie LTG i CBZ mogło ulec zmianie w trakcie badania (zwiększanie dawki w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, zmniejszanie w przypadku nietolerowanych AE). Jeśli w okresie zwiększania dawki badanego leku u chorego występowały napady padaczkowe, możliwe było wprowadzenie na krótko pochodnej benzodiazepiny.</p>				

Tabela 89. Charakterystyka badania Saetre 2007

Saetre 2007			
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ (badanie <i>superiority</i>)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 65 lat 2. Nowo zdiagnozowana padaczka 3. Napady częściowe, z lub bez wtórnego uogólnienia, lub pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne 4. ≥ 2 nawracające niesprovokowane napady padaczkowe z ≥ 1 napadem w okresie 6 mies. przed badaniem, 5. Wskazania kliniczne do rozpoczęcia terapii przeciwpadaczkowej 6. Spodziewana dalsza długość życia w momencie rozpoczęcia badania wynosząca >1 rok 7. Zdolność do wyrażenia pisemnej zgody na udział w badaniu 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwotnie uogólnione napady nieświadomości, napady toniczne, atoniczne lub kloniczne albo miokloniczne 2. >2-tyg. terapia LPP w ciągu ostatnich 6 mies. 3. Wcześniejsze leczenie LTG lub CBZ 4. Stosowanie jakiegokolwiek LPP w ciągu okresu równego czasowi 5 okresów półtrwania eliminacji leku w okresie bezpośrednio przed badaniem 5. Poważna choroba psychiczna lub poważne upośledzenie umysłowe 6. Ostra lub przewlekła niewydolność wątroby 7. Istotne zaburzenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego 8. Nadużywanie alkoholu i/lub innych substancji 9. Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach testów biochemicznych 10. Poziom mocznika we krwi >20 mmol/l 11. Nadwrażliwość lub inne przeciwwskazania do stosowania LTG lub CBZ 12. Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy w okresie 2 tyg. przed rozpoczęciem badania 13. Stosowanie innego leczenia mogącego, w opinii badacza, być przeciwwskazaniem do leczenia LTG lub CBZ 14. Udział w innym badaniu na miesiąc przed lub w trakcie badania 		
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody)		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie z podwójnym maskowaniem		
Ukrycie kodu alokacji	Tabletki z badanym lekami i PLC pakowane w odpowiednie opakowania z zachowaniem maskowania		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	4		
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i uczestniczyli w co najmniej jednej wizycie kontrolnej) i PP / Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)		
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 27% / CBZ: 33% Podano przyczyny nieukończenia badania		
Miejsce badania	Międzynarodowe, wielośrodkowe (29 ośrodków); Chorwacja, Finlandia, Francja, Włochy, Norwegia		
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie wsparte finansowo przez GlaxoSmithKline. Jeden z autorów (J Isojarvi) pracował wcześniej w firmie GSK, a inni trzej autorzy otrzymali granty of firmy GSK i UCB Pharma.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Brak napadów, ukończenie badania, utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), czas do utraty z badania, czas do wystąpienia pierwszego napadu, AE ogółem, SAE, AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, poszczególne AE, zgony, jakość życia związana ze zdrowiem (AEP - <i>Adverse Event Profile</i> , SEALS – <i>Side Effect and Life Satisfaction</i>)		
Charakterystyka populacji			
	LTG	CBZ	p
Liczba pacjentów	93	91	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)	74 (6)	73 (6)	bd

Saetre 2007				
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd
% mężczyzn		49	62	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)		bd	bd	bd
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Idiopatyczne/kryptogenne	35	41	bd
	Objawowe	65	59	bd
Liczba napadów padaczkowych		bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LTG: 25 mg/dobę (1-2 tydz.; podawana wieczorem), 50 mg/dobę podawane w schemacie 25 mg TD (3-4 tydz.), 100 mg/dobę podawane w schemacie 50 mg TD (przez kolejne 36 tyg.)			
Komparator	CBZ: 100 mg/dobę (1-2 tydz.; podawana wieczorem), 200 mg/dobę podawane w schemacie 100 mg TD (3-4 tydz.), 400mg/dobę podawane w schemacie 200mg TD (przez kolejne 36 tyg.)			
Okres leczenia	40 tygodni			
Okres obserwacji	40 tygodni			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p>W przypadku wystąpienia nietolerowanych AE w okresie zwiększania dawki, wycofywano pacjenta z badania.</p> <p>W przypadku występowania nietolerowanych AE w okresie podtrzymania dawki, redukowano dawkę do min. 75 mg/dobę dla LTG i 300 mg/dobę dla CBZ. W fazie podtrzymania dawka mogła być maksymalnie zwiększona do 500 mg/dobę (250 mg TD) dla LTG i 2000 mg/dobę (1000 mg TD) dla CBZ.</p> <p>Podawano LTG w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny / do rozgryzania i żucia, natomiast w przypadku CBZ zastosowano postać o powolnym uwalnianiu (SR).</p>				

Tabela 90. Charakterystyka badania Gilad 2007

Gilad 2007				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs CBZ (badanie <i>superiority</i>)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: 1. Nowo zdiagnozowana padaczka 2. Pierwszy pojedynczy napad padaczkowy występujący po udarze niedokrwiennym mózgu (zarówno wczesny (do 2 tyg. od udaru), jak i późny (po 2 tyg. od udaru))		Kryteria wykluczenia: 1. Inne, niż udar, przyczyny napadu padaczkowego, w tym wylew podpajęczynówkowy lub śródmózgowy, 2. Choroby neurodegeneracyjne tj. choroba Alzheimera, 3. Ostre zaburzenie równowagi elektrolitycznej lub inne zaburzenia metaboliczne 4. Ostra poważna choroba psychiczna 5. <i>Status epilepticus</i> lub >2 napady padaczkowe w ciągu pierwszych 24 godz. badania		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody)			
Zaślepienie próby	Brak zaślepienia (badanie otwarte)			
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	1			
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) / Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Nie podano ogólnej liczby pacjentów utraconych z badania i przyczyn nieukończenia badania			
Miejsce badania	Jednośrodkowe; Izrael			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Brak napadów, utrata z badania z powodu AE, zgony, AE ogółem, poszczególne AE			
Charakterystyka populacji				
		LTG	CBZ	p*
Liczba pacjentów		32	32	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD) [zakres]		67 (2) [38-85]	68 (3) [42-90]	0,8
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd
% mężczyzn		65	78	0,2
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)		bd	bd	bd
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)	Udar niedokrwienny mózgu	100	100	>0,05
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Częściowe proste lub złożone	46	49	>0,05
	Częściowe, wtórnie uogólnione	54	51	
Liczba napadów padaczkowych		bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LTG: dawka stopniowo zwiększana o 25 mg każdego tygodnia do dawki docelowej 200 mg/dobę (100 mg TD)			

Gilad 2007	
Komparator	CBZ: dawka stopniowo zwiększana o 100 mg każdego dnia do dawki docelowej 600 mg/dobę (300 mg TD)
Okres leczenia	52 tygodnie
Okres obserwacji	52 tygodnie
Dodatkowe informacje / uwagi	
<p>W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawki leków mogły być zwiększane aż do uzyskania odpowiedniej kontroli napadów (o 50 mg LTG w każdym tygodniu i o 100 mg CBZ w każdym dniu). W badaniu zastosowano CBZ w postaci o przedłużonym uwalnianiu.</p>	

* - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (wartość p powyżej 0,05 oznacza brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami)

Tabela 91. Charakterystyka badania SANAD (Marson 2007)

SANAD (Marson 2007)	
Rodzaj badania: RCT, dwuramiennie: LTG vs CBZ (głównie napady częściowe) i LTG vs VPA (głównie napady uogólnione lub niesklasyfikowane) (pragmatyczne badania kliniczne)#	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> ≥2 niesporowokowane napady padaczkowe potwierdzone klinicznie w ciągu roku przed włączeniem do badania Nowo zdiagnozowana padaczka lub brak odpowiedzi na wcześniejszą monoterapię (pod warunkiem, że wcześniej stosowany lek nie był oceniany w badaniu) lub nawrót napadów po okresie remisji występujący po przerwaniu wcześniejszego leczenia Pacjenci, u których podanie monoterapii uznano za najlepszą opcję terapeutyczną <p>Ramię A - LTG vs CBZ Przekonanie klinicysty o tym, że CBZ jest lepszą standardową opcją leczenia niż VPA u pacjenta</p> <p>Ramię B - LTG vs VPA Przekonanie klinicysty o tym, że VPA jest lepszą standardową opcją leczenia niż CBZ u pacjenta</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Ramię A i B - LTG vs CBZ i LTG vs VPA</p> <ol style="list-style-type: none"> Przekonanie klinicysty lub pacjenta o przeciwwskazaniach do leczenia Występowanie wyłącznie ostrych objawowych napadów (łącznie z napadami gorączkowymi) Wiek: ≤ 4 lata Postępująca choroba neurologiczna w wywiadzie
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Centralna randomizacja komputerowa ze stratyfikacją wg ośrodka, płci, dotychczasowego przebiegu leczenia (nowo zdiagnozowani i nieleczeni, nieskutecznie leczeni monoterapią, nawrót po wcześniejszej remisji). Przydział do grupy metodą minimalizacji.
Zaślepienie próby	Brak zaślepienia próby
Ukrycie kodu alokacji	Kod randomizacyjny generowany komputerowo w centralnym ośrodku, lekarz otrzymywał go dzwoniąc do ośrodka
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (dla oceny wystąpienia niepowodzenia w leczeniu - wszyscy zrandomizowani pacjenci z wyj. tych u których nie potwierdzono padaczki lub brak wyników w okresie follow-up; dla oceny uzyskania 12 mies. remisji – dodatkowo wykluczono pacjentów, u których brak wyników dotyczących występowania napadów) oraz PP (w porównaniu z analizą mITT dodatkowo wykluczono pacjentów, którzy nie otrzymali badanego leku albo nie można było przeprowadzić oceny) / Bezpieczeństwo: mITT oraz PP
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG vs CBZ – LTG: 41%; CBZ: 47% LTG vs VPA – LTG: 43%; VPA: 36% Podano dokładnie przyczyny nieukończenia badania
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (90 ośrodków); Wielka Brytania
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie sfinansowane w 80% ze środków Health Technology Assessment Programme NHS (środki publiczne) oraz w 20% nakładem producentów badanych leków (GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Novartis, Pfizer, Sanofi-Synthelabo). Badanie wsparte również przez Wellcome Trust. Firmy nie miały wpływu na projekt badania, zbieranie i analizę danych oraz pisanie raportu; wszyscy autorzy mieli pełny dostęp do wyników badania. Część badaczy otrzymała od firm farmaceutycznych produkujących badane leki refundację za udział w konferencjach lub środki finansowe na badania, za konsultacje lub prezentacje podczas konferencji.
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Czas do niepowodzenia w leczeniu (przerwanie leczenia z powodu niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych i/lub nieakceptowalnych AE; lub dodanie do terapii innego leku), czas do uzyskania 12-mies. remisji, czas do pierwszego napadu, czas do uzyskania 2-letniej remisji, brak napadów padaczkowych, jakość życia, poszczególne AE (ocenione jako istotne klinicznie), koszt/QALY, koszt jednego unikniętego napadu

SANAD (Marson 2007)						
Charakterystyka populacji						
		LTG vs CBZ		LTG vs VPA		
		LTG	VPA	LTG	VPA	p
Liczba pacjentów		378	378	239	238	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)		37 (18)	39 (18)	23 (14)	23 (15)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego – średnia (SD)		bd	bd	18 (12)	18 (14)	bd
% mężczyzn		55	55	59	60	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	82	82	88	88	bd
	Monoterapia	16	16	8	9	
	Napady po okresie remisji	2	2	4	3	
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)	Udar naczyniowo-mózgowy	5	9	0	0,4	bd
	Operacja / zabieg wewnątrzczaszkowy	4	3	0,4	1	
	Uraz głowy	5	3	1	2,5	
	Zapalenie opon mózgowych / mózgu	3	1	2,5	0,4	
	Inne	8	7	5	3,4	
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Idiopatyczne częściowe	2	1	0,4	0	bd
	Objawowe lub kryptogenne częściowe	88	89,5	7	8	
	Idiopatyczne uogólnione	1	1	61	65	
	Inne	0	0,5	4	2	
	Niesklasyfikowane	9	8	28	25	
Liczba napadów padaczkowych - mediana [25. i 75. centyl]		12 [4–60]	12 [4–65]	10 [3-101]	9 [3-100]	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia						
Interwencja	<p>LTG:</p> <p>Ramię A: Dawka mogła być dostosowywana indywidualnie i wynosiła w chwili wycofania lub ostatniej wizyty od 20 do 800 mg/dobę (u dorosłych). Ramię B: Dawka mogła być dostosowywana indywidualnie i wynosiła w chwili wycofania lub ostatniej wizyty od 25 do 600 mg/dobę (u dorosłych). Zalecana dawka podtrzymująca: 3-6 mg/kg m.c./dobę (pacjenci w wieku <16 lat) i 150 mg/dobę (pacjenci w wieku ≥16 lat) powinna być osiągnięta po 6 tyg. leczenia.</p>				Wybór postaci badanego leku i jego dawkowanie należał do klinicysty (decyzja podejmowana na podstawie dotychczasowej praktyki lekarza z uwzględnieniem wytycznych postępowania). Starano się stosować najniższą efektywną dawkę leku.	
Komparator	<p>CBZ:</p> <p>Dawka mogła być dostosowywana indywidualnie wynosiła w chwili wycofania lub ostatniej wizyty od 100 do 2000 mg/dobę (u dorosłych). Zalecana dawka podtrzymująca: 15-20 mg/kg m.c./dobę (pacjenci w wieku <16 lat) i 600 mg/dobę (pacjenci w wieku ≥16 lat) powinna być osiągnięta po 4 tyg. leczenia.</p>					
	<p>VPA:</p> <p>Dawka mogła być dostosowywana indywidualnie i wynosiła w chwili wycofania lub ostatniej wizyty od 200 do 3000 mg/dobę (u dorosłych). Zalecana dawka podtrzymująca: 20-30 mg/kg m.c./dobę (pacjenci w wieku <16 lat) i 1000 mg/dobę (pacjenci w wieku ≥16 lat) powinna być osiągnięta po 2-3 tyg. leczenia.</p>					

SANAD (Marson 2007)	
Okres leczenia	do 6,6 lat
Okres obserwacji	do 6,6 lat
Dodatkowe informacje / uwagi	
<p>Pacjentów zrandomizowano do: Ramię A – CBZ vs LTG vs GBP vs OXC vs TPM Ramię B – VPA vs LTG vs TPM</p> <p>W niniejszej analizie uwzględniono tylko wyniki dla porównania LTG vs CBZ i LTG vs VPA.</p>	

- wielkość próby kalkulowana była dla dwóch głównych punktów końcowych – czas do wystąpienia niepowodzenia w leczeniu oraz czas do uzyskania 12-mies. remisji napadów padaczkowych

Tabela 92. Charakterystyka badania Coppola 2004

Coppola 2004			
Rodzaj badania: RCT, LTG vs VPA (badanie pilotażowe)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. wiek: 3-13 lat</p> <p>2. Nowo zdiagnozowane typowe napady nieświadomości (na podstawie klasyfikacji ILAE) związane z uogólnionymi synchronicznymi wyładowaniami o częstotliwości 3 Hz (2,5-4 Hz) typu iglica-fala trwającymi >3 s, pojawiającymi się spontanicznie lub podczas 1 z 2 prób 3-min hiperwentylacji z przerwą 1-2 min pomiędzy próbami</p> <p>3. Łatwe do zaobserwowania objawy typowych napadów nieświadomości (wpatrywanie w jeden punkt, upośledzenie świadomości) zarejestrowane na nagraniu video</p> <p>4. Brak odchyłeń od normy w badaniu klinicznym, neurologicznym, CT/MRI</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Napady nieświadomości z zaznaczonymi miokloniami powiek lub automatyzmami oralnymi</p> <p>2. Napady nieświadomości z zaznaczonymi rytmicznymi miokloniami kończyn lub tułowia (miokloniczne napady nieświadomości)</p> <p>3. Napady nieświadomości z pojedynczymi miokloniami kończyn, tułowia lub głowy</p> <p>4. Napady nieświadomości z łagodnym lub klinicznie nieuchwytnym upośledzeniem świadomości (np. młodzieńcza padaczka miokloniczna)</p> <p>5. Inne typy napadów padaczkowych</p> <p>6. Napady nieświadomości indukowane przez bodźce: świetlne, wzory geometryczne, samo indukujące wrażliwe na wzory geometryczne</p> <p>7. Nieregularne, arytmiczne wyładowania typu iglica/wielokrotna iglica i fala wolna w EEG, ze znacznymi różnicami częstotliwości wyładowań</p> <p>8. Środkowo-skroniowe lub potyliczne ogniskowe wyładowania w EEG lub nieprawidłowy zapis tła EEG</p> <p>9. Potwierdzone lub podejrzewane strukturalne zmiany w obrębie mózgowia</p> <p>10. Postępująca choroba neurologiczna,</p> <p>11. Zaburzenia psychiczne wymagające farmakoterapii,</p> <p>12. Przewlekła choroba układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby oraz ogólnie jakiegokolwiek schorzenie mogące wpływać na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie badanych leków,</p> <p>13. Długotrwałe stosowanie innych leków,</p> <p>14. Podejrzewanie małego <i>compliance</i>.</p>		
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody)		
Zaślepienie próby	Brak zaślepienia (badanie otwarte)		
Ukrycie kodu alokacji	Lekarz prowadzący nie miał dostępu do kodu randomizacyjnego; listy randomizacyjne były kontrolowane przez zewnętrznego badacza		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	2		
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) / Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)		
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 32% / VPA: 16% Podano przyczyny nieukończenia badania		
Miejsce badania	Jednośrodkowe; Włochy		
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie nie było sponsorowane przez żadną komercyjną organizację.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Brak napadów, ukończenie badania, utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), czas do pierwszego napadu, AE ogółem, SAE, poszczególne AE.		
Charakterystyka populacji			
	LTG	VPA	p
Liczba pacjentów	19	19	ND
Wiek (w latach) - zakres	3-13		bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego – średnia (zakres)	7,5 (4-12)	7,5 (3-13)	bd
% mężczyzn	37	53	bd

Coppola 2004				
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	100	100	NS
	Monoterapia	0	0	NS
	Napady po okresie remisji	0	0	NS
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Typowe napady nieświadomości	100	100	ND
Liczba napadów padaczkowych		bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LTG: dawka początkowa - 0,5 mg/kg m.c./dobę przez pierwsze 2 tyg. w 2 dawkach podzielonych, 3-4 tydz. - 1,0 mg/kg m.c./dobę, następnie dawkę zwiększano o 1,0 mg/kg m.c./dobę co 5 dni do uzyskania kontroli napadów, wystąpienia nietolerowanych AE lub osiągnięcia dawki maksymalnej - 12 mg/kg m.c./dobę.			
Komparator	VPA: dawka początkowa - 10 mg/kg m.c./dobę, zwiększana o 5 mg/kg m.c./dobę co 3 dni do osiągnięcia (w razie konieczności) dawki maksymalnej 30 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych.			
Okres leczenia	12 miesięcy			
Okres obserwacji	12 miesięcy			
Dodatkowe informacje / uwagi				
-				

Tabela 93. Charakterystyka badania Kwan 2009

Kwan 2009				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs VPA (badanie <i>superiority</i>)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. Nowo zdiagnozowana, nieleczona padaczka lub nawrót choroby po okresie remisji (LPP wycofane ≥ 12 mies.)</p> <p>2. Mężczyźni i kobiety przed menopauzą (w wieku 18-55 lat)</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Ciąża lub planowanie ciąży albo karmienie piersią w okresie trwania badania</p> <p>2. Zdiagnozowany zespół policystycznych jajników</p> <p>3. Stan po resekcji jajników</p> <p>4. Stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej</p> <p>5. Kobiety po menopauzie</p> <p>6. Schorzenie lub trwające leczenie mogące wpływać na stężenie hormonów lub koncentrację insuliny (np. cukrzyca, dysfunkcja nadnerczy lub tarczycy, stosowanie glikokortykosteroidów)</p>			
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody) ze stratyfikacją ze względu na płeć i ośrodek, w którym odbywało się badanie			
Zaślepienie próby	Brak zaślepienia (badanie otwarte)			
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	2			
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) / Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku)			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 24% / VPA: 36% Podano przyczyny nieukończenia badania			
Miejsce badania	Dwuośrodkowe; Hong Kong			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Brak napadów, ukończenie badania, utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), stężenie insuliny w surowicy, zmiany metaboliczne i hormonalne oraz BMI, poszczególne AE			
Charakterystyka populacji				
		LTG	VPA	p*
Liczba pacjentów		37	44	ND
Wiek (w latach) – średnia (zakres)	Mężczyźni	35 (16-50)	31 (17-56)	>0,05
	Kobiety	33 (20-51)	37 (18-54)	>0,05
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd
% mężczyzn		49	50	ND
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	62	66	bd
	Monoterapia	0	0	NS
	Napady po okresie remisji	38	34	bd
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Początek częściowy	43	36	>0,05
	Początek uogólniony	57	64	>0,05
Liczba napadów padaczkowych		bd	bd	bd

Kwan 2009**Charakterystyka procedur / schemat leczenia**

Interwencja	LTG: dawka początkowa - 25 mg/dobę, zwiększana o 25 mg/dobę każdego tyg. do osiągnięcia dawki podtrzymującej 100 mg/dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych (4 tydz.)
Komparator	VPA: dawka początkowa - 400 mg/dobę, zwiększana do dawki podtrzymującej 800 mg/dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych (3 tydz.)
Okres leczenia	12 miesięcy
Okres obserwacji	12 miesięcy
Dodatkowe informacje / uwagi	
-	

* - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (wartość p powyżej 0,05 oznacza brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami)

Tabela 94. Charakterystyka badania Stephen 2007

Stephen 2007				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs VPA (badanie <i>superiority</i>)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: 1. Wiek ≥ 13 lat 2. Nowo zdiagnozowana padaczka 3. ≥ 2 niesporowokowane napady (1 w obecności świadka, ew. 1 napad z towarzyszącą neuropatologią)		Kryteria wykluczenia: 1. Ciąża lub planowanie ciąży 2. Wcześniejsza ekspozycja na LTG lub VPA 3. Stosowanie warfaryny		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody)			
Zaślepienie próby	Brak zaślepienia (badanie otwarte)			
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	2			
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (pacjenci, którzy osiągnęli 12-mies. remisję z grupy wszystkich zrandomizowanych pacjentów) / Bezpieczeństwo: ITT			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 38% / VPA: 50% Podano przyczyny nieukończenia badania			
Miejsce badania	Jednośrodkowe; Wielka Brytania			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Brak napadów, ukończenie badania, utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), zmiana masy ciała i BMI, zmiana stężenia hormonów płciowych (testosteron, androstendion, SHBG), poszczególne AE prowadzące do utraty z badania			
Charakterystyka populacji				
		LTG	VPA	p
Liczba pacjentów		114	111	ND
Wiek (w latach) – mediana (zakres)		34 (13-80)	32 (14-77)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego		bd	bd	bd
% mężczyzn		47	56	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	100	100	NS
	Monoterapia	0	0	NS
	Napady po okresie remisji	0	0	NS
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia	72		bd
	Idiopatyczne uogólnione toniczno-kloniczne	21		bd
	Młodzieńcza padaczka miokloniczna	7		bd
Liczba napadów padaczkowych (przed włączeniem leczenia) - mediana	Częściowe \pm wtórnie uogólnione	4	3	bd
	Idiopatyczne toniczno-kloniczne	3	2	bd

Stephen 2007**Charakterystyka procedur / schemat leczenia**

Interwencja	LTG: dawka początkowa 25 mg/dobę (1-2 tydz.), następnie 25 mg 2x/dobę (3-4 tydz.), 50 mg 2x/dobę (5-6 tydz.), 50-100 mg 2x/dobę (7-8 tydz.), 100 mg 2x/dobę (9-10 tydz.) - dawka docelowa (200 mg/dobę)
Komparator	VPA: dawka początkowa 500 mg/dobę (1-2 tydz.), następnie 500 mg 2x/dobę (3-10 tydz.) - dawka docelowa (1000 mg/dobę)
Okres leczenia	24 miesiące
Okres obserwacji	24 miesiące
Dodatkowe informacje / uwagi	
-	

Tabela 95. Charakterystyka badania Glauser 2010

Glauser 2010			
Rodzaj badania: RCT, LTG vs VPA (badanie <i>superiority</i>)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. Wiek: 2,5-13 lat 2. Nowo zdiagnozowana dziecięca padaczka nieświadomości wg ILAE 3. Obustronne, synchroniczne symetryczne iglice fale (2,7-5 Hz) na prawidłowym tle z ≥ 1 napadem zapisanym w EEG trwającym ≥ 3 s. (podczas 1-godz. videoEEG) 4. Masa ciała ≥ 10 kg 5. BMI <99 percentyla 6. Prawidłowa morfologia, prawidłowe poziomy ALT, AST i bilirubiny w surowicy 7. Dziewczynki przed wystąpieniem pierwszej miesiączki		Kryteria wykluczenia: 1. Stosowanie LPP przez >7 dni przed randomizacją 2. Drgawki niegorączkowe inne niż napady nieświadomości w wywiadzie (np. niegorączkowe napady toniczno-kloniczne lub miokloniczne) 3. Wywiad zgodny z młodzieńczą padaczką nieświadomości lub młodzieńczą padaczką miokloniczną (np. uogólnione napady toniczno-kloniczne lub miokloniczne) 4. Ciężka reakcja dermatologiczna na jakikolwiek lek 5. Poważna choroba psychiczna 6. Zaburzenia o typie autyzmu 7. Jakiegokolwiek klinicznie istotne schorzenie	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja centralna, komputerowa metodą permutowanych bloków (3) ze stratyfikacją ze względu na wiek (<6 r.ż. i ≥ 6 r.ż.) oraz ośrodek badawczy	
Zaślepienie próby		Podwójne zaślepienie z podwójnym zamaskowaniem	
Ukrycie kodu alokacji		Leki przygotowywane przez centralną aptekę, dostarczane i pakowane przez farmaceutę	
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM		IIA	
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		5	
Analiza wyników		Skuteczność: mITT (z analizy wykluczono 5 pacjentów, których po centralnej analizie uznano za niekwalifikujących się do badania) / Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku)	
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		LTG: 71% / VPA: 42% Podano przyczyny nieukończenia badania	
Miejsce badania		Wieloośrodkowe (32 ośrodki); USA	
Źródła finansowania badania / konflikt interesów		Badanie finansowane przez granty z National Institutes of Health. Badane leki dostarczone bezpłatnie przez firmy: Pfizer, Abbott Laboratories i GlaxoSmithKline (firmy te nie miały wpływu na projekt badania, zbieranie danych, analizę danych i pisanie raportu) / Autorzy badania byli konsultantami albo otrzymali granty od firm takich jak: Eisai, UCB Pharma, Johnson&Johnson, King Pharmaceuticals, Cadence Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb lub Arpida Pharmaceuticals	
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)		Ukończenie badania, utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), wyniki neuropsychologiczne (w tym wystąpienie zaburzeń uwagi), SAE, poszczególne AE	
Charakterystyka populacji			
	LTG	VPA	p
Liczba pacjentów	149	147	ND
Wiek (w latach) – mediana (zakres)	7 (2,5-13)		bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego	bd	bd	bd
% mężczyzn	38	48	bd

Glaser 2010			
Wcześniejsze leczenie(% pacjentów)	bd	bd	bd
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)	bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	bd	bd	bd
Liczba napadów padaczkowych	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia			
Interwencja	LTG: dawka początkowa 0,3 mg/kg m.c./dobę, zwiększana co 1-2 tyg. do ustąpienia napadów, wystąpienia AE lub osiągnięcia dawki maksymalnej 12 mg/kg m.c./dobę (600 mg/dobę) albo spełnienia kryterium wystąpienia niepowodzenia w leczeniu.		
Komparator	VPA: dawka początkowa 10 mg/kg m.c./dobę, zwiększana co 1-2 tyg. do ustąpienia napadów, wystąpienia AE lub osiągnięcia dawki maksymalnej 60 mg/kg m.c./dobę (3000 mg/dobę) albo spełnienia kryterium wystąpienia niepowodzenia w leczeniu.		
Okres leczenia	16 tygodni lub 20 tygodni (u pacjentów, u których występowały nadal napady po 16 tyg. leczenia a nie otrzymywali najwyższej dozwolonej dawki lub maksymalnej tolerowanej dawki, dopuszczono zwiększenie dawki i ponowną ocenę kontroli objawów w 20 tyg. leczenia)		
Okres obserwacji	16 lub 20 tygodni + pacjenci bez napadów otrzymywali interwencję z utrzymaniem zaślepienia do 2 lat		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Pacjenci zrandomizowani zostali do trzech grup: LTG, VPA oraz ETO; w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla grupy LTG i grupy VPA.			

Tabela 96. Charakterystyka badania Gilliam 1998

Gilliam 1998				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs VPA (badanie <i>superiority</i>)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> 1. Wiek ≥ 13 lat 2. Napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia 3. Brak odpowiedzi na leczenie ≥ 1 LPP (≥ 4 napady wg klasyfikacji ICS (częściowe proste, częściowe złożone i/lub wtórnie uogólnione) w każdym z 4 tyg. podczas 12 tyg. fazy poprzedzającej kwalifikację do badania) niewynikający z nieprzestrzegania zaleceń lekarza (<i>noncompliance</i>) 4. ≤ 20 dni wolnych od napadów (z zachowaniem ciągłości) podczas fazy <i>baseline</i> 5. Stosowanie monoterapii CBZ lub PHT 6. Zdrowi bądź ze stabilnym schorzeniem towarzyszącym 7. Możliwość wypełniania dzienniczka podczas badania		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> 1. Stosowanie LTG w przeszłości		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody)			
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie z podwójnym zamaskowaniem			
Ukrycie kodu alokacji	Pacjentom podawano badany lek oraz placebo w odpowiedniej postaci (tabletki i kapsułki)			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	4			
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leku) + PP (chorzy, którzy spełnili ≥ 1 z kryteriów utraty lub ukończyli 12-tyg. fazę monoterapii) / Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leku)			
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	LTG: 63% / VPA: 84% Podano przyczyny nieukończenia badania			
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (36 ośrodków); USA			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Glaxo Wellcome Research and Development			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Utrata z badania w fazie monoterapii z powodu spełnienia jednego z wcześniej określonych kryteriów utraty (tj. podwojenie średniej liczby napadów w miesiącu w porównaniu do okresu <i>baseline</i> , podwojenie najwyższej liczby napadów z 2 kolejnych dni z fazy <i>baseline</i> , pojawienie się nowego rodzaju napadów o cięższym przebiegu niż te dotychczas występujące, klinicznie istotne wydłużenie okresu trwania uogólnionych napadów toniczno-klonicznych w porównaniu do fazy <i>baseline</i>), czas do utraty (czas do spełnienia kryteriów utraty lub ukończenia fazy monoterapii), poprawa lub brak poprawy wg <i>Investigator's Global Evaluations rating scale</i> , poszczególne AE, osoczowe stężenie LTG i VPA			
Charakterystyka populacji				
	LTG	VPA	p	
Liczba pacjentów	76	80	ND	
Wiek (w latach) - średnia (zakres)	37 (13-73)	36 (14-71)	bd	
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego	bd	bd	bd	
% mężczyzn	43	40	bd	
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	CBZ	63	58	bd
	PHT	37	42	bd

Gilliam 1998				
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Częściowe proste	41	44	bd
	Częściowe złożone	84	89	bd
	Wtórnie uogólnione	50	34	bd
Liczba napadów padaczkowych / 28 dni – mediana (zakres)		9 (1-737)	10 (3-226)	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	LTG: dawka początkowa 50 mg 2x/dobę p.o. (1-3 dzień), kolejno 200 mg/dobę (4-7 dzień), 300 mg/dobę (8-14 dzień), 400 mg/dobę (15-21 dzień), 500 mg/dobę (22-140 dzień). W razie nietolerancji leku dopuszczalne były 2 niezależne redukcje dawki do 400 lub 300 mg/dobę.			
Komparator	VPA: dawka początkowa 250 mg 2x/dobę p.o. (1-3 dzień), kolejno 750 mg/dobę (4-7 dzień), 1000 mg/dobę (8-140 dzień). Redukcja dawki VPA nie była możliwa.			
Okres leczenia	20 tyg. (8 tyg. faza przejścia z monoterapii CBZ lub PHT na monoterapię badanym lekiem („starą” monoterapię stosowano przez 4 tyg., następnie ją wycofano) + 12 tyg. monoterapia badanym lekiem)			
Okres obserwacji	≤2 tyg. faza skringingu + 8 tyg. faza <i>baseline</i> + 20 tyg. leczenia + 3 tyg. follow-up			
Dodatkowe informacje / uwagi				
-				

Tabela 97. Charakterystyka badania Biton 2001

Biton 2001				
Rodzaj badania: RCT, LTG vs VPA (badanie <i>superiority</i> #)				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 12 lat • Nowo zdiagnozowana lub wcześniej zdiagnozowana padaczka • Napady częściowe lub uogólnione (jakiegokolwiek typ napadów ujęty w Międzynarodowej Klasyfikacji Napadów) • U kobiet: ujemny test ciąży (badanie moczu lub surowicy) i zgoda na stosowanie powszechnie akceptowanych metod antykoncepcyjnych w trakcie badania lub brak możliwości zajścia w ciążę 		Kryteria wykluczenia: <ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsze stosowanie LTG, VPA lub GBP przez >90 dni 2. Obecne stosowanie LPP, który nie może zostać bezpiecznie odstawiony przed randomizacją 3. Stosowanie jakiegokolwiek badanego leku w trakcie 12 tyg. poprzedzających randomizację 4. Inne przewlekłe leczenie mogące wpływać na kontrolę napadów 5. Stany wymagające stosowania kortykosteroidów, hormonu wzrostu lub testosteronu 6. Ostra lub postępująca choroba neurologiczna lub ciężka choroba psychiczna 7. Stany związane z występowaniem istotnych zmian masy ciała, stosowanie diety ketogenicznej lub uczestnictwo w programie zmiany masy ciała 8. Obecna lub planowana stymulacja nerwu błędnego celem kontroli napadów 9. Ciąża 		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja komputerowa		
Zaślepienie próby		Podwójne zaślepienie z podwójnym zamaskowaniem		
Ukrycie kodu alokacji		Brak danych		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM		IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		5		
Analiza wyników		Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci stosujący jedną z interwencji), mITT (dla oceny jakości życia - pacjenci ≥ 18 r.ż., którzy dostarczyli wypełniony kwestionariusz na wizycie skriningowej) / Bezpieczeństwo: ITT		
% pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		LTG: 29% / VPA: 44% Podano przyczyny nieukończenia badania		
Miejsce badania		Wieloośrodkowe (29 ośrodków); USA		
Źródła finansowania badania / konflikt interesów		Glaxo Wellcome		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)		Zmiana masy ciała, jakość życia związana ze zdrowiem, brak napadów, redukcja liczby napadów, częstość napadów, stan neuropsychologiczny (<i>the Profile of Mood States, the Beck Depression Inventory, the Cornell Dysthymia Rating Scale-Self-Report</i>), ukończenie badania, utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), czas do utraty z badania, czas do utraty z badania z powodu AE, AE ogółem, SAE, zgony, poszczególne AE, AE związane z leczeniem, parametry biochemiczne		
Charakterystyka populacji				
		LTG	VPA	p
Liczba pacjentów		65	68	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)		35 (16)	30 (14)	bd
Wiek (w latach) w chwili pierwszego napadu padaczkowego – średnia (SD)		28 (16)	26 (13)	bd
% mężczyzn		42	46	bd
Wcześniejsze leczenie (% pacjentów)	Nieleczeni	34	35	bd
	Monoterapia	66	65	bd
Zaburzenia neurologiczne (% pacjentów)		bd	bd	bd

Biton 2001					
Rodzaj napadów padaczkowych (% pacjentów)	Uogólnione toniczno-kloniczne	Idiopatyczne	62	61	bd
		Objawowe	15	20	bd
	Częściowe wtórnie uogólnione		28	26	bd
	Częściowe złożone		26	34	bd
Liczba napadów padaczkowych			bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia					
Interwencja	LTG: dawka początkowa - 25 mg/dobę p.o., dawka podtrzymująca - 200 mg/dobę; dawka mogła być dostosowana (w zakresie 100-500 mg/dobę) do indywidualnych potrzeb pacjentów				
Komparator	VPA: 10-15 mg/kg m.c./dobę p.o., dawka podtrzymująca - 20 mg/kg m.c./dobę; dawka mogła być dostosowana (w zakresie 10-60 mg/kg m.c./dobę) do indywidualnych potrzeb pacjentów				
Okres leczenia	32 tygodnie (8 tyg. - zwiększanie dawki + 24 tyg. - faza podtrzymująca)				
Okres obserwacji	2 tyg. - faza przesiewowa + 8 tyg. - miareczkowanie dawki + 24 tyg. - faza podtrzymująca				
Dodatkowe informacje / uwagi					
-					

- wielkość próby była kalkulowana w celu wykazania różnic w zmianie masy ciała pomiędzy grupami, jeśli takie różnice rzeczywiście by występowały)

Tabela 98. Szczegółowe wyniki oceny randomizowanych badań klinicznych w skali Jadad

Badanie	Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?	Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty pacjentów z okresu obserwacji?	Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?	Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?	Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?	SUMA PUNKTÓW (max. 5 pkt)
SCAB4007	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	1/5
LAM40119	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	2/5
Brodie 1995	tak	tak	tak	nie	tak	nie	nie	4/5
Brodie 1999	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	5/5
Reunanen 1996	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	2/5
Nieto-Barrera 2001	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	1/5
Fakhoury 2004	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	2/5
Steinhoff 2005	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	2/5
Lee 2011	tak	nie	tak	tak	nie	nie	nie	3/5
Rowan 2005	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	5/5
Saetre 2007	tak	tak	tak	nie	tak	nie	nie	4/5
Gilad 2007	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	1/5
SANAD (Marson 2007)	tak	nie	tak	tak	nie	nie	nie	3/5
Coppola 2004	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	2/5
Kwan 2009	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	2/5
Stephen 2007	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	2/5
Glaser 2010	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	5/5
Gilliam 1998	tak	tak	tak	nie	tak	nie	nie	4/5
Biton 2001	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	5/5

16.2. Szczegółowe wyniki badań klinicznych dla porównania lamotryginy z karbamazepiną

Tabela 99. Szczegółowe wyniki badań klinicznych dla porównania LTG vs CBZ

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Brak napadów padaczkowych													
Brodie 1995	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 9 do 48 tyg. badania (ITT)	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	33/131	25%	35/129	27%	NS	0,93 [0,62; 1,39]	-0,02 [-0,13; 0,09]	NS
				częściowe		16/73	22%	23/73	32%	NS	0,70 [0,40; 1,19]	-0,10 [-0,24; 0,05]	NS
				uogólnione		22/60	37%	22/62	35%	NS	1,03 [0,64; 1,66]	0,01 [-0,16; 0,18]	NS
	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 25 do 48 tyg. badania (ITT)			mieszane		50/131	38%	47/129	36%	NS	1,05 [0,76; 1,44]	0,02 [-0,10; 0,13]	NS
				częściowe		26/73	36%	27/73	37%	NS	0,96 [0,63; 1,48]	-0,01 [-0,17; 0,14]	NS
				uogólnione		28/60	47%	29/62	47%	NS	1,00 [0,68; 1,46]	0,00 [-0,18; 0,17]	NS
Brodie 1999	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 9 do 24 tyg. badania (ITT)	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	40/102	39%	10/48	21%	0,027	1,88 [1,07; 3,49]	0,18 [0,02; 0,32]	5,44 [3,11; 43,88]
Fakhoury 2004	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 21 do 28 tyg. badania (faza monoterapii) (PP)	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	23/55	42%	8/25	32%	NS	1,31 [0,72; 2,59]	0,10 [-0,14; 0,30]	NS
Gilad 2007	Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 52 tyg. (ITT)	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	23/32	72%	14/32	44%	0,06	1,64 [1,07; 2,65]	0,28 [0,04; 0,49]	3,56 [2,02; 26,56]
LAM40119	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 9 do 32 tyg. badania (ITT)	NT	bd	mieszane	32 tyg.	156/252	62%	77/122	63%	bd	0,98 [0,84; 1,17]	-0,01 [-0,11; 0,09]	NS
				częściowe		106/185	57%	59/103	57%	bd	1,00 [0,82; 1,24]	0,00 [-0,12; 0,12]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
				uogólnione		50/74	68%	18/24	75%	bd	0,90 [0,70; 1,26]	-0,07 [-0,25; 0,15]	NS
Lee 2011	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 9 do 48 tyg. badania (PP)	ND, NT	16-60	częściowe	48 tyg.	28/39	72%	22/34	65%	NS	1,11 [0,81; 1,56]	0,07 [-0,14; 0,28]	NS
Nieto-Barrera 2001	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 9 do 24 tyg. badania w grupie pacjentów, dla których wyniki były dostępne dla 18 tyg. począwszy od 4 tyg. badania (PP)	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	126/195	65%	63/88	72%	0,237	0,90 [0,77; 1,08]	-0,07 [-0,18; 0,05]	NS
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli min. 18 tyg. badania i byli wolni od napadów od 9 do 24 tyg. badania (ITT)		>12			126/259	49%	63/126	50%	bd	0,97 [0,79; 1,22]	-0,01 [-0,12; 0,09]	NS
Reunanen 1996	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 7 do 30 tyg. badania (ITT)	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	126/226	56%	64/117	55%	bd	1,02 [0,84; 1,26]	0,01 [-0,10; 0,12]	NS
Rowan 2005	Liczba pacjentów kontynuujących udział w badaniu i wolnych od napadów w okresie 12 tyg. (PP)	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	99/157	63%	71/110	65%	NS	0,98 [0,82; 1,18]	-0,01 [-0,13; 0,10]	NS
	Liczba pacjentów kontynuujących udział w badaniu i wolnych od napadów w okresie 24 tyg. (PP)					75/132	57%	57/88	65%	NS	0,88 [0,71; 1,09]	-0,08 [-0,21; 0,05]	NS
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów w okresie 52 tyg. (PP)					57/111	51%	45/70	64%	NS	0,80 [0,62; 1,03]	-0,13 [-0,27; 0,02]	NS
	Liczba pacjentów kontynuujących udział w badaniu i wolnych od napadów od 7 tyg. do 12 tyg. badania (PP)					126/157	80%	88/110	80%	NS	1,00 [0,89; 1,14]	0,003 [-0,09; 0,10]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	Liczba pacjentów kontynuujących udział w badaniu i wolnych od napadów od 7 tyg. do 24 tyg. badania (PP)					90/132	68%	64/88	73%	NS	0,94 [0,79; 1,12]	-0,05 [-0,16; 0,08]	NS
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 7 tyg. do 52 tyg. badania (PP)					68/111	61%	50/70	71%	NS	0,86 [0,70; 1,07]	-0,10 [-0,24; 0,04]	NS
	Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 12 tyg. (ITT)					99/199	50%	71/197	36%	0,006	1,38 [1,10; 1,75]	0,14 [0,04; 0,23]	7,29 [4,31; 25,28]
	Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 24 tyg. (ITT)					74/199	37%	57/197	29%	NS	1,29 [0,97; 1,71]	0,08 [-0,01; 0,17]	NS
	Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 52 tyg. (ITT)					57/199	29%	45/197	23%	NS	1,25 [0,90; 1,76]	0,06 [-0,03; 0,14]	NS
	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 7 tyg. do 12 tyg. badania (ITT)					126/199	63%	88/197	45%	0,001	1,42 [1,18; 1,72]	0,19 [0,09; 0,28]	5,36 [3,56; 11,29]
	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 7 tyg. do 24 tyg. badania (ITT)					90/199	45%	64/197	32%	0,009	1,39 [1,08; 1,80]	0,13 [0,03; 0,22]	7,85 [4,52; 31,92]
	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 7 tyg. do 52 tyg. badania (ITT)					68/199	34%	50/197	25%	NS	1,35 [0,99; 1,83]	0,09 [-0,002; 0,18]	NS
Saetre 2007	Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 40 tyg. badania (ITT)	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	50/93	54%	60/91	66%	0,137	0,82 [0,64; 1,03]	-0,12 [-0,26; 0,02]	NS
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów w okresie 40 tyg. badania (PP)					33/68	49%	43/61	70%	0,022	0,69 [0,51; 0,92]	-0,22 [-0,38; -0,05]	4,55 [2,65; 20,24]
	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 5 tyg. do 40 tyg. badania (ITT)					59/93	63%	69/91	76%	0,068	0,84 [0,68; 1,01]	-0,12 [-0,25; 0,01]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 21 tyg. do 40 tyg. badania (ITT)					71/93	76%	81/91	89%	0,0234	0,86 [0,74; 0,98]	-0,13 [-0,24; -0,02]	7,89 [4,22; 57,27]
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 5 tyg. do 40 tyg. badania (PP)					37/68	54%	46/61	75%	0,0129	0,72 [0,55; 0,93]	-0,21 [-0,36; -0,04]	4,76 [2,75; 22,49]
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 5 tyg. do 40 tyg. badania (ITT)					37/93	40%	46/91	51%	0,1423	0,79 [0,57; 1,08]	-0,11 [-0,25; 0,04]	NS
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 21 tyg. do 40 tyg. badania (ITT)					48/93	52%	52/91	57%	0,45	0,90 [0,69; 1,18]	-0,06 [-0,20; 0,09]	NS
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 21 tyg. do 40 tyg. badania (PP)					48/68	71%	52/61	85%	0,046	0,83 [0,68; 0,997]	-0,15 [-0,29; -0,002]	6,82 [3,49; 557,10]
SCAB4007	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 5 tyg. do 52 tyg. badania (PP)	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	32/57	56%	27/51	53%	bd	1,06 [0,75; 1,51]	0,03 [-0,15; 0,22]	NS
Steinhoff 2005	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 17 tyg. do 24 tyg. badania (ITT)	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	78/88	89%	83/88	94%	NS	0,94 [0,85; 1,03]	-0,06 [-0,15; 0,03]	NS
	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 5 tyg. do 24 tyg. badania (ITT)					62/88	70%	72/88	82%	NS	0,86 [0,72; 1,02]	-0,11 [-0,24; 0,01]	NS
Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych													
Fakhoury 2004	Co najmniej 50% redukcja częstości napadów w fazie monoterapii (8 tyg.)	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	37/55	67%	18/25	72%	NS	0,93 [0,70; 1,33]	-0,05 [-0,24; 0,18]	NS
Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych													

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Brodie 1995	-	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	19/131	15%	35/129	27%	bd	0,53 [0,32; 0,88]	-0,13 [-0,22; -0,03]	7,92 [4,45; 35,81]
Brodie 1999	-	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	18/102	18%	20/48	42%	bd	0,42 [0,25; 0,72]	-0,24 [-0,40; -0,09]	4,16 [2,52; 11,54]
Fakhoury 2004	-	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	14/98	14%	12/46	26%	bd	0,55 [0,28; 1,09]	-0,12 [-0,27; 0,02]	NS
Gilad 2007	-	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	1/32	3%	10/32	31%	0,02	0,10 [0,02; 0,55]	-0,28 [-0,46; -0,11]	3,56 [2,16; 9,09]
LAM40119	-	NT	bd	mieszane	32 tyg.	24/252	10%	13/122	11%	bd	0,89 [0,48; 1,69]	-0,01 [-0,09; 0,05]	NS
Lee 2011	-	ND, NT	16-60	częściowe	48 tyg.	4/57	7%	7/53	13%	bd	0,53 [0,17; 1,61]	-0,06 [-0,19; 0,06]	NS
Nieto-Barrera 2001	-	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	31/259	12%	26/126	21%	0,032	0,58 [0,36; 0,93]	-0,09 [-0,17; -0,01]	11,54 [5,77; 96,08]
			≥65			7/35	20%	7/14	50%	0,076	0,40 [0,18; 0,94]	-0,30 [-0,57; -0,02]	3,33 [1,76; 63,63]
Reunanen 1996	-	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	10/226	4%	12/117	10%	bd	0,43 [0,20; 0,95]	-0,06 [-0,13; -0,003]	17,15 [7,69; 297,62]
Rowan 2005	-	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	20/200	10%	54/198	27%	<0,05	0,37 [0,23; 0,58]	-0,17 [-0,25; -0,10]	5,79 [4,03; 10,20]
Saetre 2007	-	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	13/93	14%	23/91	25%	0,078	0,55 [0,30; 1,01]	-0,11 [-0,229; 0,002]	NS
SANADa	-	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	72/378	19%	124/378	33%	bd	0,58 [0,45; 0,75]	-0,14 [-0,20; -0,08]	7,27 [5,02; 13,24]
SCAB4007	-	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	5/73	7%	14/70	20%	bd	0,34 [0,13; 0,86]	-0,13 [-0,25; -0,02]	7,60 [4,00; 47,40]
Steinhoff 2005	-	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	7/88	8%	17/88	19%	bd	0,41 [0,18; 0,91]	-0,11 [-0,22; -0,01]	8,80 [4,56; 79,38]

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Utrata z powodu braku skuteczności													
Brodie 1995	-	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	3/131	2%	3/129	2%	bd	0,98 [0,23; 4,20]	0,00 [-0,05; 0,04]	NS
Brodie 1999	-	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	0/102	0%	0/48	0%	bd	-	-	-
LAM40119	-	NT	bd	mieszane	32 tyg.	11/252	4%	2/122	2%	bd	2,66 [0,68; 10,63]	0,03 [-0,02; 0,06]	NS
Lee 2011	-	ND, NT	16-60	częściowe	48 tyg.	4/57	7%	2/53	4%	bd	1,86 [0,42; 8,46]	0,03 [-0,07; 0,14]	NS
Reunanen 1996	-	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	1/226	0%	0/117	0%	bd	1,56 [0,13; 18,89]	0,002 [-0,02; 0,03]	NS
Rowan 2005	-	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	7/200	4%	3/198	2%	NS	2,31 [0,66; 8,12]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS
Saetre 2007	-	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	0/93	0%	1/91	1%	bd	0,33 [0,03; 3,92]	-0,01 [-0,08; 0,02]	NS
SANADa	-	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	87/378	23%	70/378	19%	bd	1,24 [0,94; 1,65]	0,04 [-0,01; 0,10]	NS
Steinhoff 2005	-	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	1/88	1%	0/88	0%	bd	3,00 [0,25; 36,30]	0,01 [-0,02; 0,08]	NS
Niepowodzenie leczenia (utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub braku skuteczności)													
Brodie 1995	Utrata z powodu AE lub ISC	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	22/131	17%	38/129	29%	bd	0,57 [0,36; 0,90]	-0,13 [-0,23; -0,02]	7,90 [4,38; 41,12]
Brodie 1999	Utrata z powodu AE lub ISC	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	18/102	18%	20/48	42%	bd	0,42 [0,25; 0,72]	-0,24 [-0,40; -0,09]	4,16 [2,52; 11,54]
Fakhoury 2004	Utrata z powodu AE	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	14/98	14%	12/46	26%	bd	0,55 [0,28; 1,09]	-0,12 [-0,27; 0,02]	NS
Gilad 2007	Utrata z powodu AE	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	1/32	3%	10/32	31%	0,02	0,10 [0,02; 0,55]	-0,28 [-0,46; -0,11]	3,56 [2,16; 9,09]

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
LAM40119	Utrata z powodu AE lub ISC	NT	bd	mieszane	32 tyg.	35/252	14%	15/122	12%	bd	1,13 [0,65; 1,99]	0,02 [-0,06; 0,08]	NS
Lee 2011	Utrata z powodu AE lub ISC	ND, NT	16-60	częściowe	48 tyg.	8/57	14%	9/53	17%	bd	0,83 [0,35; 1,94]	-0,03 [-0,17; 0,11]	NS
Nieto-Barrera 2001	Utrata z powodu AE	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	31/259	12%	26/126	21%	0,032	0,58 [0,36; 0,93]	-0,09 [-0,17; -0,01]	11,54 [5,77; 96,08]
			≥65			7/35	20%	7/14	50%	0,076	0,40 [0,18; 0,94]	-0,30 [-0,57; -0,02]	3,33 [1,76; 63,63]
Reunanen 1996	Utrata z powodu AE lub ISC	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	11/226	5%	12/117	10%	bd	0,47 [0,22; 1,03]	-0,05 [-0,13; 0,002]	NS
Rowan 2005	Utrata z powodu AE lub ISC	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	27/200	14%	57/198	29%	bd	0,47 [0,31; 0,70]	-0,15 [-0,23; -0,07]	6,54 [4,31; 13,58]
Saetre 2007	Utrata z powodu AE lub ISC	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	13/93	14%	24/91	26%	bd	0,53 [0,29; 0,96]	-0,12 [-0,24; -0,01]	8,07 [4,16; 125,38]
SANADa	Utrata z powodu AE lub ISC	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	159/378	42%	194/378	51%	bd	0,82 [0,70; 0,96]	-0,09 [-0,16; -0,02]	10,80 [6,14; 46,65]
SCAB4007	Utrata z powodu AE	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	5/73	7%	14/70	20%	bd	0,34 [0,13; 0,86]	-0,13 [-0,25; -0,02]	7,60 [4,00; 47,40]
Steinhoff 2005	Utrata z powodu AE lub ISC	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	8/88	9%	17/88	19%	bd	0,47 [0,22; 1,01]	-0,10 [-0,21; 0,001]	NS
Ukończenie badania (Retention rate)													
Brodie 1995	-	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	85/131	65%	66/129	51%	0,018	1,27 [1,03; 1,57]	0,14 [0,02; 0,25]	7,29 [3,94; 58,61]
Brodie 1999	-	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	72/102	71%	20/48	42%	<0,001	1,69 [1,22; 2,49]	0,29 [0,12; 0,44]	3,46 [2,25; 8,33]
Fakhoury 2004	-	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	79/98	81%	39/46	85%	bd	0,95 [0,82; 1,14]	-0,04 [-0,16; 0,11]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
LAM40119	-	NT	bd	mieszane	32 tyg.	165/252	65%	85/122	70%	0,419	0,94 [0,82; 1,10]	-0,04 [-0,14; 0,06]	NS
Lee 2011	-	ND, NT	16-60	częściowe	48 tyg.	39/57	68%	34/53	64%	bd	1,07 [0,81; 1,41]	0,04 [-0,13; 0,22]	NS
Nieto-Barrera 2001	-	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	201/259	78%	91/126	72%	bd	1,07 [0,95; 1,23]	0,05 [-0,04; 0,15]	NS
			≥65			23/35	66%	5/14	36%	bd	1,84 [0,99; 4,14]	0,30 [-0,01; 0,55]	NS
Reunanen 1996	-	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	191/226	85%	88/117	75%	bd	1,12 [1,01; 1,28]	0,09 [0,01; 0,19]	10,75 [5,30; 176,52]
Rowan 2005	-	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	112/200	56%	71/198	36%	bd	1,56 [1,25; 1,96]	0,20 [0,10; 0,30]	4,96 [3,39; 9,62]
Saetre 2007	-	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	68/93	73%	61/91	67%	NS	1,09 [0,90; 1,33]	0,06 [-0,07; 0,19]	NS
SANADa	-	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	181/378	48%	151/378	40%	bd	1,20 [1,02; 1,41]	0,08 [0,01; 0,15]	12,60 [6,69; 116,70]
SCAB4007	-	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	55/73	75%	51/70	73%	bd	1,03 [0,85; 1,27]	0,02 [-0,12; 0,17]	NS
Steinhoff 2005	-	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	64/88	73%	59/88	67%	bd	1,08 [0,89; 1,33]	0,06 [-0,08; 0,19]	NS
Zgony, w tym niespodziewane nagłe zgony w przebiegu padaczki - SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)													
Brodie 1995	-	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	0/131	0%	0/129	0%	-	-	-	-
Brodie 1999	oba zgony ocenione jako niezwiązane z leczeniem (1 - incydent naczyniomózgowy; 1 - zapalenie płuc)	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	0/102	0%	2/48	4%	bd	0,09 [0,01; 1,04]	-0,05 [-0,14; -0,004]	21,43 [7,13; 243,66]
Fakhoury 2004	-	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	3/98	3%	0/46	0%	bd	3,30 [0,32; 35,14]	0,02 [-0,04; 0,10]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Gilad 2007	zgon z powodu odmy opłucnowej; oceniony jako niezwiązany z leczeniem	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	0/32	0%	1/32	3%	bd	0,33 [0,03; 3,92]	-0,03 [-0,20; 0,05]	NS
LAM40119	-	NT	bd	mieszane	32 tyg.	0/264	0%	0/129	0%	-	-	-	-
Reunanen 1996	ocenione jako niezwiązane z leczeniem; 1- pacjent z trwającą wiele lat poważną chorobą sercowonaczyniową i nadciśnieniem zmarł w wyniku zawału serca; 1 - pacjent mający trudności z akceptacją choroby, popełnił samobójstwo (zatrucie CO)	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	2/226	1%	0/117	0%	bd	2,59 [0,24; 28,81]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS
Rowan 2005	przyczyną żadnego ze zgonów nie można było jednoznacznie powiązać zastosowaniem badanego leku	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	7/200	4%	14/198	7%	bd	0,50 [0,21; 1,17]	-0,04 [-0,08; 0,01]	NS
Saetre 2007	-	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	1/93	1%	1/92	1%	bd	0,99 [0,10; 9,39]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS
SANADa	zgony ogółem	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	12/378	3%	18/378	5%	bd	0,67 [0,33; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
	zgony związane z padaczką					4/378	1%	1/378	<1%	bd	4,00 [0,60; 26,55]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
SCAB4007	zgon oceniony jako niezwiązany z leczeniem (wypadek samochodowy)	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	1/73	1%	0/70	0%	bd	2,88 [0,24; 34,78]	0,01 [-0,03; 0,09]	NS
Działania niepożądane ogółem (AE ogółem)													
Brodie 1995	AE ogółem	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	112/131	85%	115/129	89%	bd	0,96 [0,87; 1,05]	-0,04 [-0,12; 0,05]	NS
Brodie 1999	AE ogółem	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	91/102	89%	41/48	85%	bd	1,04 [0,92; 1,24]	0,04 [-0,07; 0,17]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	61/98	62%	33/46	72%	bd	0,87 [0,69; 1,13]	-0,09 [-0,25; 0,08]	NS
Gilad 2007	AE ogółem	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	2/32	6%	12/32	38%	0,05	0,17 [0,04; 0,59]	-0,31 [-0,50; -0,12]	3,20 [2,00; 8,43]
LAM40119	AE ogółem	NT	bd	mieszane	32 tyg.	71/264	27%	41/129	32%	bd	0,85 [0,62; 1,17]	-0,05 [-0,15; 0,04]	NS
Nieto-Barrera 2001	AE ogółem	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	138/259	53%	73/126	58%	bd	0,92 [0,77; 1,12]	-0,05 [-0,15; 0,06]	NS
	AE ocenione jako związane z leczeniem					97/259	37%	53/126	42%	bd	0,89 [0,69; 1,16]	-0,05 [-0,15; 0,06]	NS
Reunanen 1996	AE ogółem	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	125/226	55%	77/117	66%	bd	0,84 [0,71; 1,01]	-0,11 [-0,21; 0,01]	NS
	AE ocenione jako związane z leczeniem					57/226	25%	62/117	53%	bd	0,48 [0,36; 0,63]	-0,28 [-0,38; -0,17]	3,60 [2,62; 5,89]
	AE wymagające zmniejszenia dawki leku					42/226	19%	55/117	47%	bd	0,40 [0,28; 0,55]	-0,28 [-0,39; -0,18]	3,52 [2,59; 5,53]
Saetre 2007	AE ogółem	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	82/93	88%	79/92	86%	bd	1,03 [0,91; 1,16]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS
	AE ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					51/93	55%	51/92	55%	bd	0,99 [0,76; 1,29]	-0,01 [-0,15; 0,14]	NS
SANADa	AE ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	169/378	45%	183/378	48%	<0,05	0,92 [0,79; 1,08]	-0,04 [-0,11; 0,03]	NS
SCAB4007	AE ogółem	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	42/73	58%	51/70	73%	bd	0,79 [0,61; 1,005]	-0,15 [-0,30; 0,004]	NS
Steinhoff 2005	AE ogółem	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	68/88	77%	81/88	92%	bd	0,84 [0,73; 0,95]	-0,15 [-0,26; -0,04]	6,77 [3,90; 23,27]

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	AE ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					38/88	43%	65/88	74%	bd	0,58 [0,44; 0,76]	-0,31 [-0,44; -0,16]	3,26 [2,28; 6,13]
Ciężkie działania niepożądane (SAE)													
Brodie 1995	Żadne z SAE nie prowadziło do zgonu. LTG: 17 SAE u 10 pacjentów (9 ocenionych jako związane z leczeniem) CBZ: 8 SAE u 5 pacjentów (żadne niezwiązane z leczeniem).	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	10/131	8%	5/129	4%	bd	1,97 [0,73; 5,39]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS
Brodie 1999	SAE prowadzące i nieprowadzące do zgonu; związane i nie z leczeniem	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	21/102	21%	15/48	31%	bd	0,66 [0,38; 1,17]	-0,11 [-0,27; 0,04]	NS
LAM40119	Żadne z SAE nie prowadziło do zgonu. 3 SAE – związane z leczeniem; 1 SAE - niezwiązany z leczeniem.	NT	bd	mieszane	32 tyg.	4/264	2%	0/129	0%	bd	4,41 [0,43; 45,92]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
Nieto-Barrera 2001	-	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	14/259	5%	8/126	6%	bd	0,85 [0,38; 1,94]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NS
Saetre 2007	SAE prowadzące i nieprowadzące do zgonu	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	20/93	22%	19/92	21%	bd	1,04 [0,60; 1,81]	0,01 [-0,11; 0,13]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
SCAB4007	1 SAE w LTG - zgon oceniony jako niezwiązany z leczeniem (z powodu wypadku samochodowego); pozostałe SAE nieprowadzące do zgonu. Nieprowadzące do zgonu SAE ocenione jako związane z leczeniem: LTG – 1; CBZ – 5. Nieprowadzące do zgonu SAE ocenione jako niezwiązane z leczeniem: LTG – 6; CBZ – 2 (liczba zdarzeń)	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	8/73	11%	4/70	6%	bd	1,92 [0,64; 5,79]	0,05 [-0,04; 0,15]	NS
Steinhoff 2005	-	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	6/88	7%	8/88	9%	bd	0,75 [0,28; 1,99]	-0,02 [-0,11; 0,06]	NS
Zmęczenie													
Brodie 1995	-	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	28/131	21%	37/129	29%	NS	0,75 [0,49; 1,14]	-0,07 [-0,18; 0,03]	NS
Brodie 1999	-	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	5/102	5%	6/48	13%	bd	0,39 [0,13; 1,17]	-0,08 [-0,20; 0,01]	NS
Fakhoury 2004	ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	6/98	6%	7/46	15%	bd	0,40 [0,15; 1,09]	-0,09 [-0,23; 0,01]	NS
LAM40119	-	NT	bd	mieszane	32 tyg.	2/264	1%	2/129	2%	bd	0,49 [0,09; 2,75]	-0,01 [-0,05; 0,01]	NS
Nieto-Barrera 2001	-	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	19/259	7%	14/126	11%	bd	0,66 [0,35; 1,27]	-0,04 [-0,11; 0,02]	NS
Reunanen 1996	-	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	28/226	12%	23/117	20%	NS	0,63 [0,38; 1,04]	-0,07 [-0,16; 0,01]	NS
Saetre 2007	ogółem	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	9/93	10%	10/92	11%	bd	0,89 [0,39; 2,04]	-0,01 [-0,10; 0,08]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					9/93	10%	9/92	10%	bd	0,99 [0,42; 2,32]	0,00 [-0,09; 0,09]	NS
SANADA	ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	31/378	8%	48/378	13%	bd	0,65 [0,42; 0,99]	-0,05 [-0,09; -0,001]	22,24 [11,16; 737,46]
SCAB4007	-	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	5/73	7%	22/70	31%	bd	0,22 [0,09; 0,52]	-0,25 [-0,37; -0,12]	4,07 [2,69; 8,14]
Steinhoff 2005	oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	13/88	15%	38/88	43%	bd	0,34 [0,20; 0,58]	-0,28 [-0,41; -0,15]	3,52 [2,45; 6,53]
Ból głowy													
Brodie 1995	-	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	39/131	30%	32/129	25%	NS	1,20 [0,81; 1,79]	0,05 [-0,06; 0,16]	NS
Brodie 1999	-	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	9/102	9%	8/48	17%	NS	0,53 [0,23; 1,27]	-0,08 [-0,22; 0,03]	NS
Fakhoury 2004	ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	5/98	5%	4/46	9%	bd	0,59 [0,18; 1,96]	-0,04 [-0,16; 0,05]	NS
LAM40119	-	NT	bd	mieszane	32 tyg.	15/264	6%	0/129	0%	bd	15,18 [1,58; 148,91]	0,05 [0,03; 0,10]	18,27 [10,39; 31,98]
Nieto-Barrera 2001	-	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	30/259	12%	13/126	10%	bd	1,12 [0,62; 2,07]	0,01 [-0,06; 0,07]	NS
Reunanen 1996	-	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	41/226	18%	11/117	9%	bd	1,93 [1,05; 3,61]	0,09 [0,01; 0,16]	11,44 [6,33; 125,69]
Rowan 2005	AE występujące u pacjentów z ≥1 wizytą kontrolną	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	35/183	19%	30/171	18%	NS	1,09 [0,70; 1,69]	0,02 [-0,07; 0,10]	NS
Saetre 2007	ogółem	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	20/93	22%	18/92	20%	bd	1,10 [0,63; 1,93]	0,02 [-0,10; 0,14]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	
						n/N	%	n/N	%					
	oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					10/93	11%	10/92	11%	bd	0,99 [0,44; 2,22]	0,00 [-0,1; 0,09]	NS	
SANADA	ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	21/378	6%	21/378	6%	bd	1,00 [0,56; 1,79]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	
SCAB4007	-	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	4/73	5%	7/70	10%	bd	0,55 [0,18; 1,68]	-0,05 [-0,15; 0,05]	NS	
Steinhoff 2005	oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	5/88	6%	bd/88	bd	bd	-	-	-	
Wysypka skórna														
Brodie 1995	wysypka (<i>rash</i>)	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	25/131	19%	25/129	19%	NS	0,98 [0,60; 1,61]	0,00 [-0,10; 0,09]	NS	
Brodie 1999	wysypka (<i>rash</i>)	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	9/102	9%	12/48	25%	<0,05	0,35 [0,16; 0,77]	-0,16 [-0,31; -0,04]	6,18 [3,24; 25,24]	
Gilad 2007	wykwity skórne (<i>skin eruptions</i>)	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	0/32	0%	3/32	9%	bd	0,14 [0,01; 1,44]	-0,09 [-0,28; -0,01]	10,83 [3,54; 104,77]	
LAM40119	wysypka (<i>rash</i>)	NT	bd	mieszane	32 tyg.	34/264	13%	11/129	9%	bd	1,51 [0,81; 2,87]	0,04 [-0,03; 0,10]	NS	
Nieto-Barrera 2001	wysypka (<i>rash</i>)	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	23/259	9%	12/126	10%	bd	0,93 [0,49; 1,80]	-0,01 [-0,08; 0,05]	NS	
Reunanen 1996	wysypka (<i>rash</i>)	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	15/226	7%	10/117	9%	bd	0,78 [0,37; 1,65]	-0,02 [-0,09; 0,04]	NS	
Rowan 2005	AE występujące u pacjentów ≥1 wizytą kontrolną	wysypka o różnym stopniu nasilenia (<i>rash of any degree</i>)	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	5/183	3%	17/171	10%	0,007	0,27 [0,11; 0,70]	-0,07 [-0,13; -0,02]	13,87 [7,73; 43,08]
		1/183					1%	6/171	4%	NS	0,16 [0,02; 0,97]	-0,03 [-0,07; -0,001]	33,76 [14,35; 1364,26]	

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Saetre 2007	wysypka / reakcje skórne ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	5/93	5%	12/92	13%	bd	0,41 [0,16; 1,07]	-0,08 [-0,17; 0,01]	NS
	wysypka (<i>rash</i>)					3/93	3%	6/92	7%	bd	0,49 [0,14; 1,75]	-0,03 [-0,11; 0,03]	NS
SANADa	istotna klinicznie wysypka alergiczna (<i>allergic rash</i>)	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	17/378	4%	38/378	10%	bd	0,45 [0,26; 0,77]	-0,06 [-0,09; -0,02]	18,0 [10,60; 52,44]
SCAB4007	wysypka (<i>rash</i>)	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	6/73	8%	7/70	10%	bd	0,82 [0,30; 2,23]	-0,02 [-0,12; 0,08]	NS
Steinhoff 2005	wykwit rumieniowaty (<i>erythematous rash</i>); co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	5/88	6%	8/88	9%	bd	0,63 [0,22; 1,75]	-0,03 [-0,12; 0,05]	NS
Senność													
Brodie 1995	-	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	16/131	12%	29/129	22%	<0,05	0,54 [0,31; 0,94]	-0,10 [-0,20; -0,01]	9,74 [5,10; 93,01]
Brodie 1999	-	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	12/102	12%	14/48	29%	<0,05	0,40 [0,21; 0,80]	-0,17 [-0,33; -0,04]	5,75 [3,07; 24,33]
Fakhoury 2004	oceniane jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	13/98	13%	12/46	26%	bd	0,51 [0,26; 1,02]	-0,13 [-0,28; 0,005]	NS
Gilad 2007	-	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	1/32	3%	1/32	3%	bd	1,00 [0,11; 9,34]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS
LAM40119	-	NT	bd	mieszane	32 tyg.	0/264	0%	6/129	5%	bd	0,04 [0,00; 0,38]	-0,05 [-0,10; -0,02]	20,70 [10,30; 46,94]
Nieto-Barrera 2001	-	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	10/259	4%	14/126	11%	bd	0,35 [0,16; 0,75]	-0,07 [-0,14; -0,02]	13,79 [7,03; 50,86]
Reunanen 1996	-	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	14/226	6%	20/117	17%	bd	0,36 [0,19; 0,68]	-0,11 [-0,19; -0,04]	9,17 [5,20; 24,92]

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Rowan 2005	-	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	73/183	40%	86/171	50%	NS	0,79 [0,63; 0,999]	-0,10 [-0,21; 0,00]	9,61 [4,86; 5555,56]
Saetre 2007	ogółem	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	7/93	8%	11/92	12%	bd	0,63 [0,26; 1,50]	-0,04 [-0,14; 0,04]	NS
	oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					7/93	8%	9/92	10%	bd	0,77 [0,31; 1,91]	-0,02 [-0,11; 0,06]	NS
Zawroty głowy													
Brodie 1995	-	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	16/131	12%	22/129	17%	NS	0,72 [0,40; 1,29]	-0,05 [-0,14; 0,04]	NS
Brodie 1999	-	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	10/102	10%	8/48	17%	NS	0,59 [0,26; 1,38]	-0,07 [-0,21; 0,04]	NS
Fakhoury 2004	oceniane jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	17/98	17%	11/46	24%	bd	0,73 [0,38; 1,43]	-0,07 [-0,22; 0,07]	NS
Gilad 2007	-	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	1/32	3%	2/32	6%	NS	0,50 [0,07; 3,66]	-0,03 [-0,18; 0,10]	NS
LAM40119	-	NT	bd	mieszane	32 tyg.	18/264	7%	13/129	10%	bd	0,68 [0,35; 1,33]	-0,03 [-0,10; 0,02]	NS
Nieto-Barrera 2001	-	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	23/259	9%	6/126	5%	bd	1,86 [0,81; 4,38]	0,04 [-0,02; 0,09]	NS
Reunanen 1996	-	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	12/226	5%	12/117	10%	bd	0,52 [0,25; 1,10]	-0,05 [-0,12; 0,01]	NS
Rowan 2005	-	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	50/183	27%	55/171	32%	NS	0,85 [0,62; 1,17]	-0,05 [-0,14; 0,05]	NS
Saetre 2007	ogółem	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	20/93	22%	14/92	15%	bd	1,41 [0,77; 2,61]	0,06 [-0,05; 0,18]	NS
	oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					13/93	14%	9/92	10%	bd	1,43 [0,66; 3,13]	0,04 [-0,05; 0,14]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
SANADa	ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	15/378	4%	14/378	4%	bd	1,07 [0,53; 2,16]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
SCAB4007	-	ND	16-64	mieszane	52 tyg.	3/73	4%	8/70	11%	bd	0,36 [0,11; 1,19]	-0,07 [-0,17; 0,02]	NS
Steinhoff 2005	oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	4/88	5%	bd/88	bd	bd	-	-	-
Nudności i/lub wymioty													
Brodie 1995	nudności	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	23/131	18%	16/129	12%	NS	1,42 [0,79; 2,54]	0,05 [-0,04; 0,14]	NS
Brodie 1999	nudności	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	9/102	9%	4/48	8%	bd	1,06 [0,37; 3,15]	0,00 [-0,12; 0,09]	NS
Fakhoury 2004	nudności ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	1/98	1%	4/46	9%	bd	0,12 [0,02; 0,76]	-0,08 [-0,19; -0,01]	13,03 [5,14; 78,13]
Gilad 2007	nudności i wymioty	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	0/32	0%	3/32	9%	bd	0,14 [0,01; 1,44]	-0,09 [-0,28; -0,01]	10,83 [3,54; 104,77]
Reunanen 1996	nudności	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	14/226	6%	9/117	8%	bd	0,81 [0,37; 1,78]	-0,01 [-0,08; 0,04]	NS
Saetre 2007	nudności i wymioty	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	12/93	13%	5/92	5%	bd	2,37 [0,91; 6,27]	0,07 [-0,01; 0,17]	NS
	nudności i wymioty oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					7/93	8%	4/92	4%	bd	1,73 [0,56; 5,40]	0,03 [-0,04; 0,11]	NS
SANADa	ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	9/378	2%	9/378	2%	bd	1,00 [0,41; 2,42]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
Steinhoff 2005	nudności oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	5/88	6%	bd/88	bd	bd	-	-	-

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Podwójne widzenie													
Fakhoury 2004	ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	0/98	0%	6/46	13%	bd	0,04 [0,00; 0,36]	-0,13 [-0,26; -0,06]	7,42 [3,89; 16,39]
Rowan 2005	-	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	13/183	7%	14/171	8%	NS	0,87 [0,43; 1,77]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS
SANADa	ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	4/378	1%	5/378	1%	bd	0,80 [0,23; 2,73]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
Infekcja													
Brodie 1995	-	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	8/131	6%	6/129	5%	NS	1,31 [0,49; 3,54]	0,01 [-0,04; 0,08]	NS
Brodie 1999	-	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	8/102	8%	5/48	10%	bd	0,75 [0,28; 2,11]	-0,03 [-0,15; 0,07]	NS
Saetre 2007	-	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	20/93	22%	13/92	14%	NS	1,52 [0,82; 2,86]	0,07 [-0,04; 0,19]	NS
Nieto-Barrera 2001	-	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	0/259	0%	0/126	0%	-	-	-	-
Pozostałe działania niepożądane													
Brodie 1995	zaburzenia menstruacyjne	ND	13-81	mieszane	48 tyg.	2/131	2%	9/129	7%	bd	0,22 [0,05; 0,88]	-0,05 [-0,11; -0,01]	18,35 [8,76; 154,32]
	utrata pamięci					8/131	6%	4/129	3%	NS	1,97 [0,65; 6,04]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS
	depresja					6/131	5%	11/129	9%	NS	0,54 [0,21; 1,36]	-0,04 [-0,11; 0,02]	NS
	zapalenie gardła					12/131	9%	9/129	7%	NS	1,31 [0,59; 2,95]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
	objawy grypopodobne					15/131	11%	10/129	8%	NS	1,48 [0,70; 3,12]	0,04 [-0,04; 0,11]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	nieżyt nosa					11/131	8%	6/129	5%	NS	1,81 [0,71; 4,59]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS
	ból pleców					7/131	5%	2/129	2%	NS	3,45 [0,83; 14,43]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS
	ataksja					4/131	3%	11/129	9%	NS	0,36 [0,12; 1,03]	-0,06 [-0,12; 0,002]	NS
	wymioty					12/131	9%	9/129	7%	NS	1,31 [0,59; 2,95]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Brodie 1999	wymioty	ND	65-94	mieszane	24 tyg.	9/102	9%	3/48	6%	NS	1,41 [0,44; 4,71]	0,03 [-0,09; 0,11]	NS
	zranienia wypadkowe					9/102	9%	1/48	2%	bd	4,24 [0,74; 25,61]	0,07 [-0,03; 0,14]	NS
	zaparcia					9/102	9%	3/48	6%	NS	1,41 [0,44; 4,71]	0,03 [-0,09; 0,11]	NS
	zaburzenia koordynacji					13/102	13%	8/48	17%	NS	0,76 [0,35; 1,71]	-0,04 [-0,18; 0,07]	NS
	biegunka					7/102	7%	4/48	8%	NS	0,82 [0,27; 2,56]	-0,01 [-0,13; 0,07]	NS
Fakhoury 2004 (AE związane z leczeniem)	drżenie	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	8/98	8%	6/46	13%	bd	0,63 [0,24; 1,66]	-0,05 [-0,18; 0,05]	NS
	łyśnienie					3/98	3%	1/46	2%	bd	1,41 [0,21; 9,73]	0,01 [-0,09; 0,07]	NS
	nieostre widzenie					1/98	1%	6/46	13%	bd	0,08 [0,01; 0,48]	-0,12 [-0,25; -0,04]	8,32 [4,03; 22,89]
Gilad 2007	objawy przedawkowania	ND	38-90	częściowe	52 tyg.	0/32	0%	1/32	3%	bd	0,33 [0,03; 3,92]	-0,03 [-0,20; 0,05]	NS
	zmieszanie					0/32	0%	2/32	6%	bd	0,20 [0,02; 2,12]	-0,06 [-0,20; 0,05]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
LAM40119	trądzik	NT	bd	mieszane	32 tyg.	3/264	1%	0/129	0%	bd	3,43 [0,33; 36,56]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
	duszności					1/264	0%	9/129	7%	bd	0,05 [0,01; 0,33]	-0,07 [-0,12; -0,03]	15,16 [8,07; 31,73]
	owrzodzenie przełyku					1/264	0%	2/129	2%	bd	0,24 [0,03; 1,85]	-0,01 [-0,05; 0,01]	NS
	zaburzenie czynności wątroby					0/264	0%	2/129	2%	bd	0,10 [0,01; 1,08]	-0,02 [-0,05; -0,001]	57,42 [18,37; 1 165,50]
Nieto-Barrera 2001	ból gardła	ND, NT	>12	częściowe	24 tyg.	0/259	0%	0/126	0%	-	-	-	-
Reunanen 1996	bezsennaść	ND, NT, R	12-72	mieszane	30 tyg.	16/226	7%	2/117	2%	bd	4,14 [1,09; 16,05]	0,05 [0,01; 0,10]	18,62 [10,21; 197,32]
Rowan 2005	problemy żołądkowo-jelitowe	ND, NT, PT	≥60	mieszane	52 tyg.	62/183	34%	55/171	32%	NS	1,05 [0,78; 1,42]	0,02 [-0,08; 0,11]	NS
	zaburzenia poznawcze					42/183	23%	55/171	32%	NS	0,71 [0,51; 1,003]	-0,09 [-0,19; 0,001]	NS
	zaburzenie wymowy					17/183	9%	15/171	9%	NS	1,06 [0,55; 2,03]	0,01 [-0,06; 0,07]	NS
	oczopląs					25/183	14%	23/171	13%	NS	1,02 [0,60; 1,71]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS
	drżenie					46/183	25%	29/171	17%	NS	1,48 [0,98; 2,25]	0,08 [-0,004; 0,17]	NS
	zatrzymanie wody w organizmie					19/183	10%	15/171	9%	NS	1,18 [0,63; 2,23]	0,02 [-0,05; 0,08]	NS
	hiponatremia					12/183	7%	19/171	11%	NS	0,59 [0,30; 1,16]	-0,05 [-0,11; 0,01]	NS
	impotencja					8/183	4%	13/171	8%	NS	0,58 [0,25; 1,32]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	choroba nerek					3/183	2%	5/171	3%	NS	0,56 [0,15; 2,09]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS
	choroba wątroby					0/183	0%	2/171	1%	NS	0,19 [0,02; 2,06]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
	wzrost masy ciała >4 lbs					87/183	48%	88/171	51%	NS	0,92 [0,75; 1,14]	-0,04 [-0,14; 0,06]	NS
	znaczny wzrost masy ciała (>18 lbs)					7/183	4%	5/171	3%	NS	1,31 [0,45; 3,84]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
	zaburzenia behawioralne					55/183	30%	56/171	33%	NS	0,92 [0,67; 1,25]	-0,03 [-0,12; 0,07]	NS
	spadek masy ciała >4 lbs					66/183	36%	44/171	26%	0,04	1,40 [1,02; 1,93]	0,10 [0,01; 0,20]	9,68 [5,05; 147,47]
	zaburzenia chodu					51/183	28%	50/171	29%	NS	0,95 [0,69; 1,32]	-0,01 [-0,11; 0,08]	NS
Saetre 2007	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ND	65-91	mieszane	40 tyg.	36/93	39%	29/92	32%	NS	1,23 [0,83; 1,83]	0,07 [-0,07; 0,21]	NS
	zaburzenia układu immunologicznego					2/93	2%	11/92	12%	<0,05	0,18 [0,05; 0,70]	-0,10 [-0,18; -0,03]	10,20 [5,46; 35,88]
	zaburzenia mięśniowo-szkieletowe					19/93	20%	18/92	20%	NS	1,04 [0,59; 1,85]	0,01 [-0,11; 0,13]	NS
	zaburzenia układu nerwowego					44/93	47%	45/92	49%	NS	0,97 [0,72; 1,31]	-0,02 [-0,16; 0,13]	NS
	zaburzenia psychiczne					13/93	14%	12/92	13%	NS	1,07 [0,52; 2,19]	0,01 [-0,09; 0,11]	NS
	zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					12/93	13%	21/92	23%	NS	0,57 [0,30; 1,06]	-0,10 [-0,21; 0,01]	NS
	zaburzenia naczyniowe					11/93	12%	5/92	5%	NS	2,18 [0,82; 5,82]	0,06 [-0,02; 0,15]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	zaburzenia ogólne					24/93	26%	27/92	29%	NS	0,88 [0,55; 1,40]	-0,04 [-0,16; 0,09]	NS
	ból górnej części brzucha					6/93	6%	6/92	7%	bd	0,99 [0,35; 2,82]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
	niestrawność					6/93	6%	0/92	0%	bd	12,86 [1,30; 130,24]	0,06 [0,02; 0,13]	15,60 [7,54; 44,88]
	kaszel					4/93	4%	5/92	5%	bd	0,79 [0,24; 2,65]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS
	świąd					3/93	3%	5/92	5%	bd	0,59 [0,16; 2,19]	-0,02 [-0,09; 0,04]	NS
	alergiczne zapalenie skóry					2/93	2%	5/92	5%	bd	0,40 [0,09; 1,72]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS
	exanthema					1/93	1%	6/92	7%	bd	0,16 [0,03; 1,01]	-0,05 [-0,13; 0,001]	NS
	ból pleców					10/93	11%	7/92	8%	bd	1,41 [0,58; 3,46]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS
	bezsenna					8/93	9%	3/92	3%	bd	2,64 [0,79; 8,97]	0,05 [-0,02; 0,13]	NS
	biegunka (ogółem)					8/93	9%	8/92	9%	bd	0,99 [0,40; 2,45]	0,00 [-0,09; 0,09]	NS
	biegunka (co najmniej prawdopodobnie związana z leczeniem)					4/93	4%	5/92	5%	bd	0,79 [0,24; 2,65]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS
SANADa (AE ocenione jako istotne klinicznie)	wzrost masy ciała	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (częściowe 90%)	do 6,6 lat	4/378	1%	9/378	2%	bd	0,44 [0,15; 1,35]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
	zaburzenia behawioralne					12/378	3%	12/378	3%	bd	1,00 [0,46; 2,16]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
	zwiększenie częstości napadów padaczkowych					17/378	4%	17/378	4%	bd	1,00 [0,52; 1,91]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		CBZ		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	zranienia wypadkowe					12/378	3%	7/378	2%	bd	1,71 [0,70; 4,18]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
	osłabienie pamięci					13/378	3%	20/378	5%	bd	0,65 [0,33; 1,27]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
	spadek masy ciała					4/378	1%	2/378	1%	bd	2,00 [0,43; 9,30]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
	depresja					20/378	5%	14/378	4%	bd	1,43 [0,74; 2,76]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
	zmieszanie					8/378	2%	9/378	2%	bd	0,89 [0,36; 2,21]	0,00 [-0,03; 0,02]	NS
	nerwowość					8/378	2%	7/378	2%	bd	1,14 [0,43; 3,00]	0,00 [-0,02; 0,03]	NS
	dyssestezja					3/378	1%	4/378	1%	bd	0,75 [0,19; 2,97]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS
	ataksja					14/378	4%	9/378	2%	bd	1,56 [0,70; 3,48]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
	zaburzenia snu					9/378	2%	5/378	1%	bd	1,80 [0,64; 5,08]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Steinhoff 2005 (AE ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem)	świąd	ND	≥12	częściowe	24 tyg.	4/88	5%	9/88	10%	bd	0,44 [0,15; 1,31]	-0,06 [-0,14; 0,02]	NS
	łyśnienie					4/88	5%	bd/88	bd	bd	-	-	-
	utrata pamięci					bd/88	bd	9/88	10%	bd	-	-	-
	zaburzenie myślenia					bd/88	bd	7/88	8%	bd	-	-	-
	nerwowość					4/88	5%	bd/88	bd	bd	-	-	-
	zaburzenia chodu					bd/88	bd	7/88	8%	bd	-	-	-
	zaburzenia snu					4/88	5%	bd/88	bd	bd	-	-	-

ND – nowozdiagnozowani (*Newly Diagnosed*); NT – nieleczeni (*Non-Treated*); PT – wcześniej leczeni (*Previous Treated*); R – nawrót napadów po remisji (*Remission*); ISC – nieodpowiednia kontrola napadów/brak skuteczności (*Inadequate Seizure Control*).

16.3. Szczegółowe wyniki badań klinicznych dla porównania lamotryginy z walproinianem

Tabela 100. Szczegółowe wyniki badań klinicznych dla porównania LTG vs VPA

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Brak napadów padaczkowych													
Biton 2001	Liczba pacjentów wolnych od napadów w całym okresie badania (ITT)	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	19/65	29%	18/68	26%	bd	1,10 [0,64; 1,90]	0,03 [-0,13; 0,18]	NS
	Liczba pacjentów wolnych od napadów w fazie zwiększania dawki (pierwsze 8 tyg.) (ITT)					23/65	35%	22/68	32%	bd	1,09 [0,68; 1,76]	0,03 [-0,13; 0,19]	NS
Coppola 2004	Brak napadów nieświadomości w okresie 1 mies. oraz brak zmian w zapisie video-EEG, HV-EEG oraz 24 godz. EEG (ITT)	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	1/19	5%	10/19	53%	0,004	0,10 [0,02; 0,51]	-0,47 [-0,69; -0,20]	2,11 [1,45; 4,95]
	Brak napadów nieświadomości w okresie min. 1 mies. przed wizytą w 3 mies. terapii oraz brak zmian w zapisie video EEG, HV-EEG oraz 24 godz. EEG (ITT)					7/19	37%	12/19	63%	0,19	0,58 [0,28; 1,12]	-0,26 [-0,54; 0,06]	NS
	Brak napadów nieświadomości w okresie min. 1 mies. przed wizytą w 12 mies. terapii. oraz brak zmian w zapisie video EEG, HV-EEG oraz 24 godz. EEG (ITT)					10/19	53%	13/19	68%	0,51	0,77 [0,44; 1,30]	-0,16 [-0,44; 0,15]	NS
Fakhoury 2004	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 21 do 28 tyg. badania (faza monoterapii) (PP)	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	16/51	31%	2/21	10%	NS	3,29 [0,99; 12,40]	0,22 [-0,004; 0,38]	NS
Kwan 2009	Liczba pacjentów wolnych od napadów w całym okresie badania (ITT)	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	17/37	46%	13/44	30%	0,2	1,56 [0,88; 2,78]	0,16 [-0,05; 0,37]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Steinhoff 2005	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 17 tyg. do 24 tyg. badania (ITT)	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	20/33	61%	25/30	83%	>0,05	0,73 [0,51; 0,99]	-0,23 [-0,43; -0,002]	4,40 [2,32; 453,10]
				uogólnione bez mioklonicznych		17/23	74%	22/26	85%	bd	0,87 [0,62; 1,18]	-0,11 [-0,34; 0,13]	NS
				uogólnione miokloniczne		3/10	30%	3/4	75%	bd	0,40 [0,13; 1,30]	-0,45 [-0,79; 0,13]	NS
Stephen 2007	Brak napadów przez co najmniej 12 mies. (ITT)	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	54/114	47%	52/111	47%	0,94	1,01 [0,77; 1,34]	0,01 [-0,12; 0,13]	NS
				IGE		bd	35%	bd	57%	0,09	-	-	-
				ogniskowe		bd	53%	bd	43%	0,24	-	-	-
Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych													
Biton 2001	Co najmniej 50% redukcja częstości napadów w fazie zwiększania dawki (pierwsze 8 tyg.)	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	26/65	40%	27/68	40%	bd	1,01 [0,66; 1,53]	0,00 [-0,16; 0,17]	NS
	Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (24 tyg.)					34/65	52%	35/68	51%	bd	1,02 [0,73; 1,41]	0,01 [-0,16; 0,18]	NS
Fakhoury 2004	Co najmniej 50% redukcja częstości napadów w fazie monoterapii (8 tyg.)	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	27/51	53%	8/21	38%	NS	1,39 [0,81; 2,67]	0,15 [-0,11; 0,38]	NS
Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych													
Biton 2001	-	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	6/65	9%	9/68	13%	bd	0,70 [0,27; 1,78]	-0,04 [-0,15; 0,07]	NS
Coppola 2004	-	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	0/19	0%	0/19	0%	bd	-	-	-

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Fakhoury 2004	-	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	14/105	13%	11/53	21%	bd	0,64 [0,32; 1,31]	-0,07 [-0,21; 0,04]	NS
Gilliam 1998	Utrata z powodu AE w fazie zmiany terapii oraz w fazie monoterapii	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	15/76	20%	6/80	8%	bd	2,63 [1,12; 6,31]	0,12 [0,02; 0,24]	8,17 [4,24; 63,82]
	Utrata z powodu AE w fazie monoterapii					4/76	5%	2/80	3%	bd	2,11 [0,46; 9,65]	0,03 [-0,04; 0,11]	NS
	Utrata z powodu AE w fazie zmiany terapii					11/76	14%	4/80	5%	bd	2,89 [1,02; 8,35]	0,10 [0,002; 0,20]	10,56 [5,05; 486,38]
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	25/146	17%	35/146	24%	0,19	0,71 [0,45; 1,12]	-0,07 [-0,16; 0,02]	NS
Kwan 2009	-	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	5/37	14%	5/44	11%	bd	1,19 [0,39; 3,58]	0,02 [-0,13; 0,18]	NS
SANADb	-	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	32/237	14%	47/238	20%	bd	0,68 [0,45; 1,03]	-0,06 [-0,13; 0,005]	NS
Steinhoff 2005	-	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	2/33	6%	1/30	3%	bd	1,82 [0,25; 13,53]	0,03 [-0,12; 0,17]	NS
Stephen 2007	-	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	15/114	13%	26/111	23%	0,046	0,56 [0,32; 0,99]	-0,10 [-0,21; -0,002]	9,74 [4,88; 635,32]
Utrata z powodu braku skuteczności													
Biton 2001	-	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	0/65	0%	0/68	0%	bd	-	-	-
Coppola 2004	-	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	6/19	32%	3/19	16%	bd	2,00 [0,64; 6,60]	0,16 [-0,12; 0,42]	NS
Gilliam 1998	-	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	5/76	7%	3/80	4%	bd	1,75 [0,48; 6,48]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	69/146	47%	18/146	12%	<0,001	3,83 [2,44; 6,13]	0,35 [0,25; 0,44]	2,86 [2,25; 4,00]

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Kwan 2009	-	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	0/37	0%	1/44	2%	bd	0,40 [0,03; 4,67]	-0,02 [-0,15; 0,05]	NS
SANADb	-	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	67/237	28%	42/239	18%	bd	1,61 [1,15; 2,27]	0,11 [0,03; 0,18]	9,35 [5,49; 31,60]
Steinhoff 2005	-	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	2/33	6%	0/30	0%	bd	4,55 [0,43; 49,99]	0,06 [-0,06; 0,19]	NS
Stephen 2007	-	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	11/114	10%	16/111	14%	bd	0,67 [0,33; 1,35]	-0,05 [-0,14; 0,04]	NS
Niepowodzenieleczenia (utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub braku skuteczności)													
Biton 2001	Utrata z powodu AE lub ISC	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	6/65	9%	9/68	13%	bd	0,70 [0,27; 1,78]	-0,04 [-0,15; 0,07]	NS
Coppola 2004	Utrata z powodu AE lub ISC	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	6/19	32%	3/19	16%	bd	2,00 [0,64; 6,60]	0,16 [-0,12; 0,42]	NS
Fakhoury 2004	Utrata z powodu AE	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	14/105	13%	11/53	21%	bd	0,64 [0,32; 1,31]	-0,07 [-0,21; 0,04]	NS
Gilliam 1998	Utrata z powodu AE lub ISC	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	20/76	26%	9/80	11%	bd	2,34 [1,16; 4,78]	0,15 [0,03; 0,27]	6,64 [3,64; 34,50]
Glauser 2010	Utrata z powodu AE lub ISC	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	94/146	64%	53/146	36%	bd	1,77 [1,40; 2,28]	0,28 [0,17; 0,39]	3,56 [2,59; 5,97]
Kwan 2009	Utrata z powodu AE lub ISC	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	5/37	14%	6/44	14%	bd	0,99 [0,34; 2,83]	0,00 [-0,16; 0,16]	NS
SANADb	Utrata z powodu AE lub ISC	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	99/237	42%	89/238	37%	bd	1,12 [0,89; 1,40]	0,04 [-0,04; 0,13]	NS
Steinhoff 2005	Utrata z powodu AE lub ISC	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	4/33	12%	1/30	3%	bd	3,64 [0,59; 23,59]	0,09 [-0,06; 0,25]	NS
Stephen 2007	Utrata z powodu AE lub ISC	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	26/114	23%	42/111	38%	bd	0,60 [0,40; 0,90]	-0,15 [-0,27; -0,03]	6,65 [3,74; 33,07]

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Ukończenie badania (Retention Rate)													
Biton 2001	-	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	46/65	71%	38/68	56%	bd	1,27 [0,98; 1,67]	0,15 [-0,02; 0,31]	NS
Coppola 2004	-	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	13/19	68%	16/19	84%	bd	0,81 [0,53; 1,18]	-0,16 [-0,42; 0,12]	NS
Fakhoury 2004	-	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	77/105	73%	37/53	70%	bd	1,05 [0,86; 1,33]	0,04 [-0,11; 0,19]	NS
Gilliam 1998	-	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	28/76	37%	13/80	16%	0,001	2,27 [1,29; 4,05]	0,21 [0,07; 0,34]	4,86 [2,94; 14,61]
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	43/146	29%	85/146	58%	<0,001	0,51 [0,38; 0,67]	-0,29 [-0,39; -0,18]	3,48 [2,55; 5,70]
Kwan 2009	-	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	28/37	76%	28/44	64%	bd	1,19 [0,88; 1,61]	0,12 [-0,08; 0,31]	NS
SANADb	-	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	109/237	46%	97/238	41%	bd	1,13 [0,92; 1,39]	0,05 [-0,04; 0,14]	NS
Steinhoff 2005	-	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	29/33	88%	29/30	97%	bd	0,91 [0,75; 1,07]	-0,09 [-0,25; 0,06]	NS
Stephen 2007	-	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	71/114	62%	56/111	50%	0,07	1,23 [0,98; 1,57]	0,12 [-0,01; 0,24]	NS
Zgony, w tym niespodziewane nagłe zgony w przebiegu padaczki - SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)													
Biton 2001	zgony ogółem	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	0/65	0%	0/68	0%	-	-	-	-
Fakhoury 2004	-	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	2/105	2%	0/53	0%	bd	2,54 [0,23; 28,09]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS
Gilliam 1998	zgony ogółem (jeden obserwowany zgon - SUDEP)	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	0/76	0%	1/80	1%	bd	0,35 [0,03; 4,21]	-0,01 [-0,09; 0,02]	NS
SANADb	zgony ogółem	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione)	do 6,6 lat	4/239	2%	4/238	2%	bd	1,00 [0,28; 3,60]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	zgony związane z padaczką			63%)		1/239	<1%	1/238	<1%	bd	1,00 [0,10; 9,51]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
Działania niepożądane ogółem (AE ogółem)													
Biton 2001	AE ogółem	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	61/65	94%	62/68	91%	bd	1,03 [0,92; 1,15]	0,03 [-0,07; 0,13]	NS
	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					39/65	60%	47/68	69%	bd	0,87 [0,67; 1,12]	-0,09 [-0,25; 0,07]	NS
Coppola 2004	żadne z AE nie prowadziło do wycofania pacjenta z badania	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	6/19	32%	2/19	11%	bd	3,00 [0,80; 12,06]	0,21 [-0,06; 0,46]	NS
Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	56/105	53%	37/53	70%	bd	0,76 [0,60; 0,996]	-0,17 [-0,31; -0,002]	6,07 [3,21; 558,66]
Gilliam 1998	w trakcie zmiany terapii	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	57/76	75%	63/80	79%	bd	0,95 [0,79; 1,14]	-0,04 [-0,17; 0,10]	NS
	w fazie monoterapii					26/43	60%	19/44	43%	bd	1,40 [0,93; 2,16]	0,17 [-0,04; 0,37]	NS
	cały okres badania					63/76	83%	69/80	86%	bd	0,96 [0,83; 1,10]	-0,03 [-0,15; 0,08]	NS
SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	88/239	37%	85/238	36%	bd	1,03 [0,81; 1,31]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS
Steinhoff 2005	AE ogółem	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	24/33	73%	25/30	83%	bd	0,87 [0,65; 1,15]	-0,11 [-0,31; 0,11]	NS
	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					15/33	45%	16/30	53%	bd	0,85 [0,51; 1,41]	-0,08 [-0,32; 0,17]	NS
Ciężkie działania niepożądane (SAE)													
Biton 2001	-	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	6/65	9%	4/68	6%	bd	1,57 [0,50; 4,99]	0,03 [-0,06; 0,14]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Gilliam 1998	-	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	4/76	5%	5/80	6%	bd	0,84 [0,25; 2,80]	-0,01 [-0,09; 0,07]	NS
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	2/149	1%	2/147	1%	bd	0,99 [0,18; 5,54]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Steinhoff 2005	-	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	5/33	15%	1/30	3%	bd	4,55 [0,76; 28,62]	0,12 [-0,04; 0,28]	NS
Zmęczenie													
Biton 2001	AE ogółem	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	17/65	26%	11/68	16%	bd	1,62 [0,83; 3,17]	0,10 [-0,04; 0,24]	NS
	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					13/65	20%	11/68	16%	bd	1,24 [0,61; 2,53]	0,04 [-0,09; 0,17]	NS
Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	6/105	6%	5/53	9%	bd	0,61 [0,21; 1,81]	-0,04 [-0,15; 0,04]	NS
Gilliam 1998	w trakcie zmiany terapii	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	9/76	12%	10/80	13%	bd	0,95 [0,42; 2,15]	-0,01 [-0,11; 0,10]	NS
	w fazie monoterapii					1/43	2%	0/44	0%	bd	3,07 [0,26; 36,94]	0,02 [-0,04; 0,15]	NS
	cały okres badania					11/76	14%	10/80	13%	bd	1,16 [0,53; 2,52]	0,02 [-0,09; 0,13]	NS
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	13/149	9%	18/147	12%	bd	0,71 [0,37; 1,38]	-0,04 [-0,11; 0,04]	NS
Kwan 2009	-	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	5/37	14%	8/43	19%	bd	0,73 [0,27; 1,93]	-0,05 [-0,22; 0,12]	NS
SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	15/239	6%	18/238	8%	bd	0,83 [0,43; 1,59]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	3/33	9%	5/30	17%	bd	0,55 [0,15; 1,91]	-0,08 [-0,26; 0,10]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	7/114	6%	12/111	11%	bd	0,57 [0,24; 1,35]	-0,05 [-0,13; 0,03]	NS
Ból głowy													
Biton 2001	AE ogółem	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	29/65	45%	20/68	29%	bd	1,52 [0,97; 2,41]	0,15 [-0,01; 0,31]	NS
	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					9/65	14%	4/68	6%	bd	2,35 [0,81; 6,95]	0,08 [-0,02; 0,19]	NS
Coppola 2004	-	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	2/19	11%	0/19	0%	bd	5,00 [0,49; 54,40]	0,10 [-0,07; 0,30]	NS
Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	11/105	10%	4/53	8%	bd	1,39 [0,50; 4,01]	0,03 [-0,08; 0,12]	NS
Gilliam 1998	w trakcie zmiany terapii	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	10/76	13%	10/80	13%	bd	1,05 [0,47; 2,34]	0,01 [-0,10; 0,12]	NS
	w fazie monoterapii					3/43	7%	6/44	14%	bd	0,51 [0,15; 1,75]	-0,07 [-0,21; 0,07]	NS
	cały okres badania					13/76	17%	16/80	20%	bd	0,86 [0,44; 1,63]	-0,03 [-0,15; 0,10]	NS
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	12/149	8%	12/147	8%	bd	0,99 [0,47; 2,09]	0,00 [-0,07; 0,06]	NS
Kwan 2009	-	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	1/37	3%	4/43	9%	bd	0,29 [0,04; 1,83]	-0,07 [-0,19; 0,06]	NS
SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	6/239	3%	5/238	2%	bd	1,19 [0,39; 3,64]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS
Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	2/114	2%	0/111	0%	bd	4,87 [0,44; 53,98]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Wysypka skórna													
Biton 2001	wysypka (<i>rash</i>)	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	11/65	17%	7/68	10%	bd	1,64 [0,70; 3,90]	0,07 [-0,05; 0,19]	NS
Coppola 2004	wysypka (<i>rash</i>)	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	1/19	5%	0/19	0%	bd	3,00 [0,26; 35,67]	0,05 [-0,07; 0,30]	NS
Gilliam 1998	wysypka (<i>rash</i>) w trakcie zmiany terapii	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	8/76	11%	6/80	8%	bd	1,40 [0,53; 3,72]	0,03 [-0,06; 0,13]	NS
	wysypka (<i>rash</i>) w fazie monoterapii					1/43	2%	1/44	2%	bd	1,02 [0,11; 9,62]	0,00 [-0,10; 0,10]	NS
	wysypka (<i>rash</i>) cały okres badania					10/76	13%	6/80	8%	bd	1,75 [0,70; 4,46]	0,06 [-0,04; 0,16]	NS
Kwan 2009	wysypka (<i>rash</i>)	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	4/37	11%	0/43	0%	bd	10,44 [1,05; 107,73]	0,11 [0,02; 0,24]	9,22 [4,13; 51,25]
SANADb	istotna klinicznie wysypka alergiczna (<i>allergic rash</i>)	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	13/239	5%	2/238	1%	bd	6,47 [1,66; 25,50]	0,05 [0,02; 0,08]	21,74 [11,98; 59,08]
Steinhoff 2005	wykwit rumieniowaty (<i>erythematous rash</i>); co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	4/33	12%	bd/30	bd	bd	-	-	-
Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	3/114	3%	0/111	0%	bd	6,82 [0,65; 72,56]	0,03 [0,001; 0,09]	38,34 [11,51; 829,88]
Senność													
Biton 2001	AE ogółem	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	6/65	9%	16/68	24%	bd	0,39 [0,17; 0,90]	-0,14 [-0,27; -0,02]	6,99 [3,70; 58,24]
	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					5/65	8%	16/68	24%	bd	0,33 [0,13; 0,80]	-0,16 [-0,28; -0,04]	6,31 [3,52; 27,53]
Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	11/105	10%	7/53	13%	bd	0,79 [0,34; 1,90]	-0,03 [-0,15; 0,07]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Gilliam 1998	w trakcie zmiany terapii	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	6/76	8%	11/80	14%	bd	0,57 [0,23; 1,42]	-0,06 [-0,16; 0,04]	NS
	w fazie monoterapii					0/43	0%	1/44	2%	bd	0,34 [0,03; 4,04]	-0,02 [-0,15; 0,04]	NS
	cały okres badania					7/76	9%	13/80	16%	bd	0,57 [0,24; 1,30]	-0,07 [-0,18; 0,04]	NS
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	3/149	2%	4/147	3%	bd	0,74 [0,19; 2,91]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	1/114	1%	1/111	1%	bd	0,97 [0,10; 9,26]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Zawroty głowy													
Biton 2001	AE ogółem	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	12/65	18%	9/68	13%	bd	1,39 [0,64; 3,04]	0,05 [-0,07; 0,18]	NS
	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					7/65	11%	6/68	9%	bd	1,22 [0,45; 3,31]	0,02 [-0,09; 0,13]	NS
Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	16/105	15%	6/53	11%	bd	1,35 [0,59; 3,21]	0,04 [-0,09; 0,14]	NS
Gilliam 1998	w trakcie zmiany terapii	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	15/76	20%	18/80	23%	bd	0,88 [0,48; 1,60]	-0,03 [-0,16; 0,10]	NS
	w fazie monoterapii					3/43	7%	0/44	0%	bd	7,16 [0,70; 75,75]	0,07 [0,01; 0,21]	14,45 [4,71; 164,23]
	cały okres badania					18/76	24%	21/80	26%	bd	0,90 [0,52; 1,55]	-0,03 [-0,16; 0,11]	NS
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	4/149	3%	2/147	1%	bd	1,97 [0,43; 9,12]	0,01 [-0,02; 0,06]	NS
SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	3/239	1%	1/238	0%	bd	2,99 [0,43; 20,78]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	3/33	9%	bd/30	bd	bd	-	-	-
Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	1/114	1%	1/111	1%	bd	0,97 [0,10; 9,26]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Nudności i/lub wymioty													
Biton 2001	nudności ogółem	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	13/65	20%	17/68	25%	bd	0,80 [0,42; 1,49]	-0,05 [-0,19; 0,09]	NS
	nudności co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					8/65	12%	16/68	24%	bd	0,52 [0,24; 1,11]	-0,11 [-0,24; 0,02]	NS
Fakhoury 2004	nudności ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	6/105	6%	7/53	13%	bd	0,43 [0,16; 1,18]	-0,07 [-0,20; 0,02]	NS
Gilliam 1998	nudności w trakcie zmiany terapii	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	12/76	16%	15/80	19%	bd	0,84 [0,43; 1,66]	-0,03 [-0,15; 0,09]	NS
	nudności w fazie monoterapii					3/43	7%	1/44	2%	bd	3,07 [0,46; 21,02]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS
	nudności cały okres badania					14/76	18%	16/80	20%	bd	0,92 [0,49; 1,74]	-0,02 [-0,14; 0,11]	NS
Glauser 2010	nudności i/lub wymioty	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	2/149	1%	10/147	7%	bd	0,20 [0,05; 0,78]	-0,05 [-0,11; -0,01]	18,31 [9,17; 88,71]
SANADb	nudności ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	4/239	2%	4/238	2%	bd	1,00 [0,28; 3,60]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Stephen 2007	nudności co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	4/114	4%	2/111	2%	bd	1,95 [0,43; 8,98]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS
Podwójne widzenie													
Coppola 2004	-	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	1/19	5%	0/19	0%	bd	3,00 [0,26; 35,67]	0,05 [-0,07; 0,30]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	7/105	7%	3/53	6%	bd	1,18 [0,35; 4,09]	0,01 [-0,09; 0,09]	NS
Gilliam 1998	cały okres badania	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	7/76	9%	5/80	6%	bd	1,47 [0,51; 4,24]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS
Drżenie													
Biton 2001	AE ogółem	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	2/65	3%	20/68	29%	bd	0,10 [0,03; 0,38]	-0,26 [-0,39; -0,15]	3,80 [2,59; 6,67]
	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					2/65	3%	19/68	28%	bd	0,11 [0,03; 0,40]	-0,25 [-0,37; -0,14]	4,02 [2,70; 7,31]
Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	5/105	5%	11/53	21%	bd	0,23 [0,09; 0,60]	-0,16 [-0,29; -0,06]	6,25 [3,42; 17,55]
Gilliam 1998	w trakcie zmiany terapii	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	5/76	7%	8/80	10%	bd	0,66 [0,23; 1,83]	-0,03 [-0,13; 0,06]	NS
	w fazie monoterapii					2/43	5%	3/44	7%	bd	0,68 [0,14; 3,27]	-0,02 [-0,14; 0,10]	NS
	cały okres badania					8/76	11%	13/80	16%	bd	0,65 [0,29; 1,44]	-0,06 [-0,17; 0,05]	NS
SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	4/239	2%	8/238	3%	bd	0,50 [0,16; 1,53]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	bd/33	bd	3/30	10%	bd	-	-	-
Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	0/114	0%	3/111	3%	bd	0,14 [0,01; 1,46]	-0,03 [-0,09; -0,002]	37,01 [11,31; 418,94]
Wzrost masy ciała													
Biton 2001	AE związane z leczeniem, zgłaszane przez pacjenta	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	2/65	3%	7/68	10%	bd	0,30 [0,07; 1,21]	-0,07 [-0,17; 0,02]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	AE w ocenie badacza co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					6/50	12%	28/45	62%	<0,05	0,19 [0,09; 0,40]	-0,50 [-0,65; -0,32]	1,99 [1,53; 3,13]
Coppola 2004	-	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	0/19	0%	1/19	5%	bd	0,33 [0,03; 3,83]	-0,05 [-0,30; 0,07]	NS
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	3/149	2%	10/147	7%	bd	0,30 [0,09; 0,97]	-0,05 [-0,10; -0,001]	20,88 [9,69; 776,40]
Kwan 2009	-	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	0/37	0%	6/43	14%	bd	0,09 [0,01; 0,85]	-0,14 [-0,27; -0,04]	7,35 [3,73; 26,47]
SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	8/239	3%	17/238	7%	bd	0,47 [0,21; 1,04]	-0,04 [-0,08; 0,002]	NS
Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	bd/33	bd	5/30	17%	bd	-	-	-
Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	0/114	0%	8/111	7%	bd	0,06 [0,01; 0,56]	-0,07 [-0,13; -0,04]	13,91 [7,42; 27,34]
Zranienie wypadkowe													
Biton 2001	-	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	11/65	17%	10/68	15%	bd	1,15 [0,53; 2,48]	0,02 [-0,11; 0,15]	NS
Gilliam 1998	-	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	7/76	9%	10/80	13%	bd	0,74 [0,30; 1,78]	-0,03 [-0,14; 0,07]	NS
SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	11/239	5%	4/238	2%	bd	2,74 [0,94; 8,06]	0,03 [-0,002; 0,07]	NS
Problemy z pamięcią													
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	4/149	3%	8/147	5%	bd	0,49 [0,16; 1,50]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
Kwan 2009	-	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	3/37	8%	1/43	2%	bd	3,49 [0,52; 23,81]	0,06 [-0,05; 0,19]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	2/239	1%	3/238	1%	bd	0,66 [0,13; 3,29]	0,00 [-0,03; 0,02]	NS
Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	0/114	0%	2/111	2%	bd	0,19 [0,02; 2,14]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS
Zwiększone łaknienie													
Biton 2001	AE związane z leczeniem, zgłaszane przez pacjenta	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	1/65	2%	7/68	10%	bd	0,15 [0,02; 0,89]	-0,09 [-0,18; -0,01]	11,42 [5,41; 120,96]
Coppola 2004	-	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	1/19	5%	0/19	0%	bd	3,00 [0,26; 35,67]	0,05 [-0,07; 0,30]	NS
Glauser 2010	-	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	7/149	5%	13/147	9%	bd	0,53 [0,22; 1,25]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS
Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	bd/33	bd	7/30	23%	bd	-	-	-
Łysienie													
Biton 2001	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	2/65	3%	7/68	10%	bd	0,30 [0,07; 1,21]	-0,07 [-0,17; 0,02]	NS
Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	1/105	1%	6/53	11%	bd	0,08 [0,01; 0,52]	-0,10 [-0,22; -0,04]	9,64 [4,60; 27,90]
Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	2/33	6%	3/30	10%	bd	0,61 [0,13; 2,86]	-0,04 [-0,21; 0,11]	NS
Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	0/114	0%	3/111	3%	bd	0,14 [0,01; 1,46]	-0,03 [-0,09; -0,002]	37,01 [11,31; 418,94]
Pozostałe działania niepożądane													
Biton 2001	infekcja	ND, PT	≥12	mieszane	32 tyg.	19/65	29%	17/68	25%	bd	1,17 [0,67; 2,04]	0,04 [-0,11; 0,19]	NS
	ból brzucha					12/65	18%	12/68	18%	bd	1,05 [0,51; 2,13]	0,01 [-0,13; 0,14]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	zapalenie gardła					10/65	15%	4/68	6%	bd	2,62 [0,92; 7,60]	0,10 [-0,01; 0,21]	NS
	zapalenie zatok					10/65	15%	1/68	1%	bd	10,46 [1,81; 62,62]	0,14 [0,05; 0,25]	7,19 [4,02; 18,64]
	zaburzenia emocjonalne co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					5/65	8%	7/68	10%	bd	0,75 [0,26; 2,12]	-0,03 [-0,13; 0,08]	NS
	wymioty ogółem					4/65	6%	10/68	15%	bd	0,42 [0,14; 1,19]	-0,09 [-0,20; 0,02]	NS
	wymioty co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem					4/65	6%	9/68	13%	bd	0,46 [0,16; 1,35]	-0,07 [-0,18; 0,03]	NS
Coppola 2004	biegunka	ND	3-13	nieświadomości	52 tyg.	0/19	0%	1/19	5%	bd	0,33 [0,03; 3,83]	-0,05 [-0,30; 0,07]	NS
	nerwowość					1/19	5%	0/19	0%	bd	3,00 [0,26; 35,67]	0,05 [-0,07; 0,30]	NS
Fakhoury 2004	nieostre widzenie ocenione jako związane z leczeniem	PT	≥16	częściowe	28 tyg.	11/105	10%	1/53	2%	bd	5,55 [0,98; 33,15]	0,09 [-0,003; 0,16]	NS
Gilliam 1998	niedowidzenie (cały okres badania)	PT	≥13	częściowe	20 tyg.	7/76	9%	4/80	5%	bd	1,84 [0,60; 5,71]	0,04 [-0,04; 0,14]	NS
	oczośląs (cały okres badania)					7/76	9%	0/80	0%	bd	15,78 [1,62; 158,44]	0,09 [0,05; 0,19]	10,89 [5,14; 18,45]
	biegunka (cały okres badania)					5/76	7%	11/80	14%	bd	0,48 [0,18; 1,25]	-0,07 [-0,17; 0,03]	NS
	zaburzenia koordynacji (faza zmiany terapii)					9/76	12%	0/80	0%	bd	19,99 [2,08; 198,52]	0,12 [0,07; 0,23]	8,48 [4,43; 13,71]
	zaburzenia koordynacji (faza monoterapii)					3/43	7%	0/44	0%	bd	7,16 [0,70; 75,75]	0,07 [0,01; 0,21]	14,45 [4,71; 164,23]

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	zaburzenia koordynacji (cały okres badania)					13/76	17%	0/80	0%	bd	28,41 [3,00; 278,69]	0,17 [0,11; 0,29]	5,87 [3,49; 8,86]
	wymioty (faza zmiany terapii)					8/76	11%	7/80	9%	bd	1,20 [0,47; 3,06]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS
	wymioty (faza monoterapii)					4/43	9%	0/44	0%	bd	9,21 [0,93; 95,15]	0,09 [0,01; 0,21]	10,84 [4,71; 164,23]
	wymioty (cały okres badania)					12/76	16%	7/80	9%	bd	1,80 [0,77; 4,25]	0,07 [-0,03; 0,18]	NS
	niestrawność (faza zmiany terapii)					0/76	0%	11/80	14%	bd	0,05 [0,00; 0,44]	-0,14 [-0,24; -0,09]	7,34 [4,09; 11,39]
	niestrawność (faza monoterapii)					3/43	7%	1/44	2%	bd	3,07 [0,46; 21,02]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS
	niestrawność (cały okres badania)					3/76	4%	12/80	15%	bd	0,26 [0,08; 0,83]	-0,11 [-0,21; -0,02]	9,05 [4,74; 50,23]
	bezsennaść (cały okres badania)					7/76	9%	9/80	11%	bd	0,82 [0,33; 2,02]	-0,02 [-0,12; 0,08]	NS
Glauser 2010	zmniejszone łaknienie	ND	2,5-13	nieświadomości	do 20 tyg.	5/149	3%	3/147	2%	bd	1,64 [0,44; 6,14]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS
	wrogość					10/149	7%	18/147	12%	bd	0,55 [0,27; 1,13]	-0,06 [-0,13; 0,01]	NS
	problemy ze skupieniem uwagi					5/149	3%	10/147	7%	bd	0,49 [0,18; 1,34]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS
	zmiana osobowości					9/149	6%	16/147	11%	bd	0,55 [0,26; 1,19]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS
	depresja					8/149	5%	8/147	5%	bd	0,99 [0,39; 2,48]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS
	zmniejszenie koncentracji					5/149	3%	11/147	7%	bd	0,45 [0,17; 1,20]	-0,04 [-0,10; 0,01]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	zaburzenia snu					5/149	3%	14/147	10%	bd	0,35 [0,13; 0,91]	-0,06 [-0,12; -0,01]	16,21 [8,05; 159,85]
	rozstrój żołądka					4/149	3%	8/147	5%	bd	0,49 [0,16; 1,50]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
	nadpobudliwość					10/149	7%	15/147	10%	bd	0,66 [0,31; 1,39]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS
Kwan 2009	zły nastrój	ND, NT, R	16-56	mieszane	52 tyg.	2/37	5%	1/43	2%	bd	2,32 [0,31; 17,36]	0,03 [-0,07; 0,16]	NS
	rozstrój żołądkowo-jelitowy					1/37	3%	3/43	7%	bd	0,39 [0,06; 2,58]	-0,04 [-0,16; 0,08]	NS
SANADb (AE ocenione jako istotne klinicznie)	choroby jamy ustnej/dziąseł	ND, NT, PT, R	≥5	mieszane (uogólnione 63%)	do 6,6 lat	1/239	0%	3/238	1%	bd	0,33 [0,05; 2,30]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
	dysestezja					0/239	0%	2/238	1%	bd	0,20 [0,02; 2,20]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
	zwiększenie częstości napadów padaczkowych					10/239	4%	7/238	3%	bd	1,42 [0,57; 3,56]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS
	zaburzenia behawioralne					6/239	3%	4/238	2%	bd	1,49 [0,46; 4,88]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS
	spadek masy ciała					3/239	1%	0/238	0%	bd	6,97 [0,66; 74,36]	0,01 [0,001; 0,04]	79,89 [23,75; 1 618,12]
	depresja					1/239	0%	3/238	1%	bd	0,33 [0,05; 2,30]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
	zmieszanie					3/239	1%	3/238	1%	bd	1,00 [0,23; 4,28]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
	ataksja					4/239	2%	2/238	1%	bd	1,99 [0,43; 9,24]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS
	zaburzenia snu					3/239	1%	1/238	0%	bd	2,99 [0,43; 20,78]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	LTG		VPA		Wart. p	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]
						n/N	%	n/N	%				
	nerwowość					7/239	3%	1/238	0%	bd	6,97 [1,13; 43,28]	0,03 [0,003; 0,06]	39,86 [18,00; 376,65]
Stephen 2007 (AE prowadzące do wycofania z badania)	zmieszanie	ND	≥13	mieszane	104 tyg.	1/114	1%	2/111	2%	bd	0,49 [0,06; 3,67]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
	obrzęk					0/114	0%	3/111	3%	bd	0,14 [0,01; 1,46]	-0,03 [-0,09; -0,002]	37,01 [11,31; 418,94]
	bezsennaść					2/114	2%	0/111	0%	bd	4,87 [0,44; 53,98]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS
	rozdrażnienie					2/114	2%	0/111	0%	bd	4,87 [0,44; 53,98]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS
Steinhoff 2005	świąd	ND	≥12	uogólnione	24 tyg.	3/33	9%	bd/30	bd	bd	-	-	-
	nerwowość co najmniej prawdopodobnie związana z leczeniem					2/33	6%	bd/30	bd	bd	-	-	-

ND – nowo zdiagnozowani (*Newly Diagnosed*); NT – nieleczeni (*Non-Treated*); PT – wcześniej leczeni (*Previous Treated*); R – nawrót napadów po remisji (*Remission*); ISC – nieodpowiednia kontrola napadów/brak skuteczności (*Inadequate Seizure Control*).

16.4. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library przeprowadzono 28 maja 2012 r. uzyskując 2 082 doniesienia naukowe w bazie Medline (Tabela 101), 8 847 prac w bazie Embase (Tabela 102) oraz 428 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym: 65 przeglądów systematycznych opracowanych przez The Cochrane Collaboration, 11 innych przeglądów, 325 badań klinicznych, 5 ocen technologii medycznej oraz 21 analiz ekonomicznych, a także 1 grupę ekspertów The Cochrane Collaboration zajmującą się tematyką dotyczącą padaczki) (Tabela 103).

Ponowne przeszukanie baz informacji medycznej z wykorzystaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono 14 września 2012 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania, nie odnajdując żadnych nowych randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy przedstawione w rozdziale 4.2.

Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniu 11 czerwca 2012 roku, uzyskując łącznie 377 pozycji bibliograficznych (wraz z powtórzeniami) (Tabela 104).

Tabela 101. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#19	#13 AND #18	2082
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	3674
#17	lamictal	3673
#16	lamiktal	3673
#15	lamotrigine	3672
#14	"lamotrigine" [Supplementary Concept]	2237
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	168565
#12	auras	132267
#11	aura	135996
#10	convulsion*	16617
#9	convulsions	85985
#8	convulsion	81685
#7	seizure*	94148
#6	seizures	80085
#5	seizure	94132
#4	epilep*	111023

Lp.	Zapytanie	Wynik
#3	epilepsies	132318
#2	epilepsy	132130
#1	"Epilepsy"[Mesh]	118114

Tabela 102. Wyszukiwanie w bazie Embase (Ovid)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#17	#12 AND #16	8847
#16	#13 OR #14 OR #15	14618
#15	lamiktal	1
#14	'lamictal'/exp	14618
#13	'lamotrigine'/exp	14618
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	217768
#11	auras	611
#10	aura	6734
#9	convulsion*	191347
#8	'convulsions'/exp	19306
#7	'convulsion'/exp	19306
#6	seizure*	199305
#5	'seizures'/exp	71790
#4	'seizure'/exp	71790
#3	epilep*	200920
#2	epilepsies	6507
#1	'epilepsy'/exp	118963

Tabela 103. Wyszukiwanie w The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik
#18	#13 AND #17	428
#17	#14 OR #15 OR #16	725
#16	lamictal	71
#15	lamiktal	1
#14	lamotrigine	713
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	6590

Lp.	Zapytanie	Wynik
#12	auras	460
#11	aura	460
#10	convulsion*	584
#9	convulsions	580
#8	convulsion	580
#7	seizure*	3524
#6	seizures	3523
#5	seizure	3523
#4	epilep*	4468
#3	epilepsies	4152
#2	epilepsy	4152
#1	MeSH descriptor Epilepsy explode all trees	1994

Tabela 104. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	(epilepsy OR epilep* OR seizure OR seizure* OR convulsion OR convulsion* OR aura OR auras) AND(lamotrigine OR lamictal OR lamiktal)	48
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)#	lamotrigine epilepsy	4 10
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)#	lamotrigine epilepsy	1 11
NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment#	lamotrigine epilepsy	11 54
Rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov	(epilepsy OR epilep* OR seizure OR seizure* OR convulsion OR convulsion* OR aura OR auras) AND (lamotrigine OR lamictal OR lamiktal)	50
Rejestr badań RCT ISRCTN Register#	lamotrigine	6
Rejestr badań klinicznych prowadzony przez GSK#	Wyszukiwanie badań klinicznych dla lamotryginy – 45 protokołów i 137 badań klinicznych zakończonych	182
Epileptologia	Przeszukanie po tytułach i abstraktach w archiwum na stronie internetowej czasopisma (lata 2003-2012)	0

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

16.5. Zestawienie i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 odnaleziono łącznie 21 przeglądów systematycznych i raportów HTA (prace opisane w 26 publikacjach) dotyczących oceny efektywności klinicznej lamotryginy w leczeniu padaczki.

Większość z nich (13 spośród 21 opracowań wtórnych) została przeprowadzona ponad 5 lat temu (uwzględniono w nich badania opublikowane do 2007 roku), dlatego nie uwzględniają m.in. wyników największego randomizowanego badania klinicznego SANAD, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo lamotryginy u pacjentów z padaczką, zarówno w porównaniu do karbamazepiny, jak również walproinianu. Nie uwzględniają również wyników innych badań klinicznych opublikowanych w ostatnich latach. Wiele uwzględnionych przeglądów systematycznych i raportów HTA ukierunkowanych było na ocenę efektywności klinicznej wielu leków przeciwpadaczkowych, nie tylko lamotryginy. Celem prac była często ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych nowszej generacji, w tym lamotryginy.

W większości opracowań wtórnych oceniano zarówno skuteczność leków przeciwpadaczkowych, jak również ich bezpieczeństwo, jednak wśród włączonych do analizy prac były również przeglądy systematyczne ukierunkowane wyłącznie na ocenę profilu bezpieczeństwa (Harden 2009, Galbally 2010 – ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w trakcie ciąży; Schlienger 1998a – ocena ryzyka wystąpienia zespołu nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe; Schlienger 1998b – analiza badająca ryzyko wystąpienia ciężkich skórnych działań niepożądanych: zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórki u pacjentów leczonych lamotryginą; Ziemia 2010 – ocena ryzyka zwiększonej częstości samobójstw wśród chorych stosujących leki przeciwpadaczkowe).

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

W opisanych poniżej przeglądach systematycznych i raportach HTA wskazywano na brak wystarczających dowodów naukowych na przewagę leków przeciwpadaczkowych nowszej generacji nad lekami starszej generacji w zakresie skuteczności, natomiast leki nowej generacji charakteryzują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. W większości prac wykazano, iż lamotrygina jest lekiem o porównywalnym poziomie skuteczności do karbamazepiny, cechuje się natomiast lepszym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z walproinianem lamotrygina również jest lekiem bezpieczniejszym, natomiast w odniesieniu do skuteczności w części opracowań wtórnych wskazywano na przewagę walproinianu. Ocenia się, iż profil bezpieczeństwa lamotryginy (a także innych leków przeciwpadaczkowych) jest korzystniejszy, gdy lek ten jest stosowany w monoterapii.

Wnioski niniejszej analizy opierają się na dużo większej liczbie randomizowanych badań klinicznych, niż to miało miejsce w przypadku odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych, zarówno dla porównania lamotryginy z karbamazepiną, jak również lamotryginy z walproinianem.

W ramach przeprowadzonej analizy nie uzyskano dostępu do pełnych tekstów dwóch dodatkowych opracowań wtórnych oceniających leki przeciwpadaczkowe, w tym lamotryginę, w leczeniu napadów częściowych oraz napadów uogólnionych (Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. *Epilepsy (partial)*. Clin Evid (Online). 2011 May 6;2011. pii: 1214; Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. *Epilepsy (generalised)*. Clin Evid (Online). 2012 Feb 20;2012. pii: 1201.). Prace tena podstawie abstraktu zakwalifikowano do przeglądów systematycznych. W żadnym z abstraktów nie podano wyników ani wniosków z przeprowadzonej analizy.

Tabela 105. Zestawienie odnalezionych w ramach analizy przeglądów systematycznych i raportów HTA

Przeгляд	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
Anderson 2010 [154]	Przeszukane źródła: EMBASE, Medline (Ovid), The Cochrane Library, odniesienia bibliograficzne włączonych badań. Okres przeszukania: 1998-2007 Kryteria włączenia: RCT dotyczące LPP w leczeniu padaczki u dzieci <16 r.ż.; ocena kontroli napadów padaczkowych, doniesienia anglojęzyczne	Padaczka u dzieci <16 r.ż.	Różne LPP, w tym LTG	Zidentyfikowano 54 badań (26 – LPP w monoterapii; 28 – LPP w terapii skojarzonej). 29 badań – dorośli i dzieci (tylko w 10 z nich podano liczbę dzieci, a w 3 podano wyniki w podgrupie dzieci). Dla porównania LTG z CBZ lub VPA nie włączono żadnych innych badań niż te uwzględnione w niniejszej analizie. Celem pracy była ocena jakości raportowania AE występujących u dzieci leczonych LPP w badaniach RCT. Stwierdzono, iż wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leków w grupie dzieci i młodzieży są często podawane łącznie z wynikami dla dorosłych. RCT są najczęściej najlepszym źródłem informacji odnośnie skuteczności leków, jednak rzadko dostarczają wiarygodnych informacji na temat bezpieczeństwa. W badaniach rekrutujących dzieci powinien być ustanowiony niezależny komitet monitorujący AE, jednak w większości odnalezionych prac, taki komitet nie został powołany.
Connock 2006 [155]	Przeszukane źródła: m.in. MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library Controlled Clinical Trials Register, NHS EED, DARE, CRD, HEED, Science Citation Index, National Research Register, bibliografia badań oraz kontakt z ekspertami. Okres przeszukiwania: do III/V 2002 Kryteria włączenia: RCT (bez względu na język publikacji), interwencja – nowe LPP w monoterapii lub terapii skojarzonej, pacjenci z padaczką <18 r.ż. lub mieszana wiekowo populacja, gdy znajdowali się w niej pacjenci <18 r.ż.	Padaczka u dzieci (różne typy napadów padaczkowych)	Leki nowej generacji (LTG, GBP, LEV, OXC, TGB, TPM i VGB)	84 badania spełniły kryteria włączenia, z tego 20 przeprowadzono na populacji dzieci, 64 – głównie dorośli (w 1 z 64 badań wykonano analizę w podgrupach, wyodrębniając wyniki dla dzieci). Leki nowej generacji są równie skuteczne co leki starszej generacji, ale cechują się lepszym profilem bezpieczeństwa. Przeprowadzone analizy nie wskazują jednoznacznie na przewagę kosztową leków nowej generacji, ale również nie stwierdzono, aby były ewidentnie nieefektywne kosztowo.

Przeгляд	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
French 2004, French 2007 [156, 157,158]	Przeszukane źródła: m.in. MEDLINE i Current Contents, The Cochrane Library Okres przeszukiwania: 1987 – IX2002 Kryteria włączenia: badania przeprowadzone na pacjentach z nowo zdiagnozowaną padaczką; RCT (bez względu na język publikacji), kohortowe, kliniczno-kontrolne, obserwacyjne lub serie przypadków, przeglądy systematyczne i metaanalizy, również artykuły dot. zastosowania LPP w chorobach innych niż padaczka lub opisujące mechanizm działania LPP.	Nowo zdiagnozowana padaczka u dzieci i dorosłych; napady częściowe lub uogólnione	Nowe LPP (GBP, LTG, TPM, TGB, OXC, LEV, ZNS)	Do przeglądu włączono 353 artykuły, z czego 91 dotyczyło GBP, 63 – LTG, 65 – TPM, 46 – TGB, 45 – OXC, 33 – ZNS, 11 – LEV. Wyniki dla LTG: W badaniu przeprowadzonym w populacji pacjentów w wieku 13-81 lat, w którym porównywano LTG z CBZ, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie % chorych bez napadów w okresie 24 tyg. (zarówno u pacjentów z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi). % utraty z badania był istotnie wyższy w grupie CBZ (21% vs 11,5%). Wysypka występowała częściej w grupie CBZ (13% vs 9%), ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W innym badaniu, przeprowadzonym w populacji pacjentów starszych, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy CBZ a LTG w zakresie skuteczności, jednak % pacjentów wycofanych z badania z powodu AE był istotnie wyższy w grupie CBZ (42% vs 18%), ponadto w grupie CBZ odnotowano wyższy % utraty z powodu wysypki (19% vs 3%). W porównaniu LTG z PHT nie wykazało istotnych różnic pomiędzy lekami ani w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa, poza % utraty z powodu wysypki, który był wyższy w grupie LTG (12% vs 5%). W badaniu zwraca uwagę istotnie wyższa dawka początkowa LTG (100 mg/dobę, 4-krotnie wyższa niż początkowa dawka zalecana). W grupie PHT istotnie częściej raportowano astenię (29% vs 16%), senność (28% vs 7%) i ataksję (11% vs 0). W populacji dzieci z typowymi napadami nieświadomości wykazano, że LTG jest skuteczniejsza od PLC (64% bez napadów w grupie LTG vs 21% w grupie PLC). Nie odnotowano utraty z badania w żadnej z grup.
Galbally 2010 [159]	Przeszukane źródła: MEDLINE, PsycINFO, Embase. The Cochrane Library, DARE, odniesienia bibliograficzne odnalezionych doniesień naukowych Okres przeszukiwania: do VI2009 (niektóre źródła do 2004) Kryteria włączenia: doniesienia anglojęzyczne, których celem była ocena wpływu LPP (LTG, VPA, CBZ, lit) na przebieg ciąży i zdrowie dzieci matek stosujących LPP w czasie ciąży	Padaczka u kobiet w ciąży; wpływ leczenia na ciążę i zdrowie dzieci	LTG, CBZ, VPA, lit	W przeglądzie uwzględniano zarówno badania kohortowe, jak również opisy przypadków. Odnaleziono prace, w których wykazano, iż wszystkie oceniane leki zwiększały ryzyko wystąpienia komplikacji okołoporodowych i wad wrodzonych u dzieci matek stosujących LPP w ciąży, jednak odnaleziono również doniesienia naukowe wskazujące na brak istotnego wpływu tych leków na oceniane punkty końcowe (brak spójnych wyników badań klinicznych dla LTG; w przypadku VPA większość doniesień wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych). W badaniach, w których oceniano wpływ LPP na rozwój neurologiczny dzieci matek stosujących LPP wykazano, iż VPA oraz politerapia LPP zwiększa ryzyko zaburzeń w rozwoju neurologicznym dzieci w porównaniu z innymi ocenianymi LPP, w tym LTG.

Przeгляд	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
Gamble 2009 [160, 161]	Przeszukane źródła: Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register, CENTRAL oraz MEDLINE, kontakt z firmami farmaceutycznymi i ekspertami przeprowadzającymi badania kliniczne. Okres przeszukiwania: do VIII2007 Kryteria włączenia: RCT bez względu na język publikacji; LTG vs CBZ podawane w monoterapii; dzieci i dorośli z nowo zdiagnozowaną padaczką, niepowodzenie leczenia lub nawrót napadów po odstawieniu LPP innych niż CBZ i LTG.	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	LTG vs CBZ (monoterapia)	5 badań, które objęły łącznie 1 384 pacjentów, spełniało kryteria włączenia do przeglądu. (wszystkie badania włączono również do niniejszej analizy). LTG cechuje się lepszą tolerancją niż CBZ. Czas do wycofania z badania był istotnie statystycznie dłuższy w grupie LTG w porównaniu do CBZ, aczkolwiek CBZ w porównaniu z LTG wydłuża czas do pierwszego napadu (różnica nieistotna statystycznie) oraz w grupie CBZ odsetek pacjentów wolnych od napadów jest wyższy niż w grupie LTG (różnica nieistotna statystycznie). Dostępne badania charakteryzują się zbyt krótkim okresem obserwacji, by móc ocenić m.in. różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do czasu do uzyskania 12-miesięcznej remisji napadów padaczkowych. Wskazuje się na konieczność kolejnych badań klinicznych dla LTG.
Glauser 2006 [162]	Przeszukane źródła: MEDLINE, Current Contents i The Cochrane Library Okres przeszukiwania: 1940 – VII2005 Kryteria włączenia: do przeglądu włączano doniesienia naukowe o różnej wiarygodności i podzielono je na 4 klasy od dowodów klasy I (RCT z podwójnie ślełą próbą, z odpowiednim okresem obserwacji i właściwą metodyką) do dowodów klasy IV (opinie ekspertów, opisy przypadków); padaczka nowozdiagnozowana lub nieleczona	Napady padaczkowe pierwotnie częściowe, pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne i napady nieświadomości; dzieci i dorośli (padaczka nowo zdiagnozowana lub nieleczona)	LPP I, II i III generacji	Do przeglądu włączono łącznie 50 RCT i 7 metaanaliz (dla wszystkich ocenianych leków). W badaniach przeprowadzonych na mieszanej populacji (napady częściowe i uogólnione) brak danych w zakresie skuteczności leczenia dla porównań LTG vs CBZ i LTG vs PHT w podgrupie pacjentów dorosłych z napadami pierwotnie częściowymi. Stwierdzono porównywalny czas do wycofania z badania dla LTG i GBP (III klasa dowodów). W 2 badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z napadami pierwotnie częściowymi nie stwierdzono różnic odnośnie do % pacjentów bez napadów i czasu do pierwszego napadu w okresie 24 i 40 tyg. pomiędzy LTG a CBZ i LTG a PHT. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy LTG a GBP w zakresie czasu do pierwszego napadu, a także % pacjentów wolnych od napadów. W populacji dzieci z napadami pierwotnie częściowymi stwierdzono porównywalną skuteczność CBZ i PHB, PHT, LTG i VPA w 8 badaniach. W innym badaniu potwierdzono porównywalną do CBZ skuteczność LTG i VGB. Dla populacji pacjentów w wieku podeszłym z napadami pierwotnie częściowymi odnotowano istotnie wyższy % utraty z badania w grupie CBZ (64,5% dla CBZ, 44,2% dla LTG, p<0,0001). Najniższy % wycofania z badania z powodu AE odnotowano w grupie LTG (vs CBZ p<0,0001). W populacji dorosłych z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi w 3 badaniach raportowano porównywalną skuteczność TPM, OXC i LTG, a w 7 innych pracach wykazano porównywalną do CBZ skuteczność PHB, PHT, LTG i VPA. W 2 badaniach stwierdzono porównywalną skuteczność LTG i CBZ, PHT i GBP, a w osobnej pracy LTG i CBZ. W populacji dzieci z napadami nieświadomości porównanie skuteczności LTG z PLC - na korzyść LTG. Nie przeprowadzono metaanalizy wyników badań klinicznych.

Przegląd	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
Harden 2009 [163, 164]	Przeszukane źródła: m.in.MEDLINE, MEDLINE-In-Process, Current Contents, Biologic Abstracts i BIOSIS Previews Okres przeszukiwania: 1985-XII2005 (aktualizacja VII2007 i II2008) Kryteria włączenia: abstrakt w języku angielskim, badania przeprowadzone na ludziach, kobiety ciężarne chorujące na padaczkę	Kobiety w ciąży chorujące na padaczkę	Różne w tym: LTG, VPA	Analizę oparto na 25 doniesieniach naukowych. Stosowanie LPP w pierwszym trymestrze ciąży prawdopodobnie zwiększa ryzyko wystąpienia dużych wrodzonych malformacji u potomstwa, jednakże nie udało się określić, czy dotyczy to wszystkich LPP ogółem, czy też poszczególnych LPP. Brak jednoznacznych dowodów na to, czy LTG powoduje wzrost ryzyka wystąpienia dużych malformacji u potomstwa. Natomiast w porównaniu do VPA, LTG w mniejszym stopniu predysponuje do wystąpienia dużych wad (rekomenduje się stosowanie LTG lub PHT zamiast VPA). Wzrost ryzyka dużych wad u potomstwa jest prawdopodobnie wyższy u kobiet stosujących terapię skojarzoną vs stosujących monoterapię, a także podczas stosowania wyższych dawek VPA i LTG (wskazane jest zmniejszenie dawek przyjmowanych LPP).
Kwan 2003[165]	Przeszukane źródła: brak danych Okres przeszukiwania: brak danych Kryteria włączenia: RCT, w których LPP (zwłaszcza nowe LPP) stosowane były w monoterapii w populacji chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką	Napady częściowe, pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne, napady nieświadomości u dzieci	Różne, w tym: LTG vs CBZ/PLC	Do przeglądu włączono 27 badań, z czego 5 dotyczyło LTG i objęło 1400 pacjentów (wszystkie badania LTG vs CBZ włączono również do niniejszej analizy). Porównanie LTG vs CBZ w populacji pacjentów dorosłych nie wykazało różnic pomiędzy grupami w zakresie % chorych wolnych od napadów po 24 i 40 tyg. leczenia, a także odnośnie czasu do pierwszego napadu padaczkowego. Wykazano istotne różnice na korzyść LTG odnośnie czasu do wycofania z badania (wyższy % wycofania z badania z powodu AE w grupie CBZ). Ponadto w grupie CBZ istotnie częściej występowała senność (22% vs 12%, p<0,05). W grupie LTG, pomimo gorszych wartości wyjściowych, wykazano istotną poprawę w zakresie jakości życia. W innym badaniu, w którym stosowano stałe dawki LPP (LTG 100 lub 200 mg/dobę; CBZ 600 mg/dobę) również nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami w zakresie skuteczności. W grupie CBZ istotnie więcej chorych wycofano z badania z powodu AE (10,3% dla CBZ vs 4,3 i 4,5% dla LTG w 2 dawkach). Analogiczne wyniki uzyskano w populacji pacjentów starszych (≥65 r.ż.), skuteczność badanych interwencji była porównywalna przy lepszym profilu bezpieczeństwa LTG (% pacjentów wycofanych z badania dla LTG vs CBZ - 18% vs 42%). W grupie CBZ częściej raportowano senność i wysypkę. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym w populacji mieszanej (dzieci i dorośli) - skuteczność LTG i CBZ była porównywalna, podczas gdy % utraty z powodu AE na korzyść LTG (9 vs 15%, p=0,03). W badaniu porównującym LTG z PLC u dzieci z napadami nieświadomości wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść LTG (% pacjentów wolnych od napadów).

Przegląd	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
LaRoche 2004 [166]	Przeszukane źródła: CENTRAL. Dane dotyczące farmakokinetyki zostały zaczerpnięte z bazy MEDLINE i bibliografii włączonych do analizy publikacji. Okres przeszukiwania: brak danych Kryteria włączenia: RCT; opublikowane w języku angielskim; interwencja – LPP zarejestrowane przez FDA od 1990; główne punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, populacja ≥20 dorosłych pacjentów, ≥6 tyg. interwencji	Padaczka	LPP III generacji (FBM, GBP, LTG, TPM, TGB, LEV, OXC, ZNS)	Przegląd oparto o wyniki 55 doniesień naukowych, brak danych odnośnie liczebności ogółem. Skuteczność LTG w monoterapii została potwierdzona w dużym badaniu wielośrodkowym porównującym LTG (500 mg/dobę) z małymi dawkami VPA (1000 mg/dobę): 58% pacjentów z grupy LTG vs 31% z grupy VPA ukończyło badanie (p=0,001). Badania porównujące LTG z PHT i CBZ wykazały porównywalną skuteczność tych leków, podczas gdy profil bezpieczeństwa był lepszy w grupie LTG (mniej AE, niższy % wycofania z badania). W 2 pracach oceniano skuteczność LTG w populacji pacjentów z napadami uogólnionymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta. W większym badaniu wykazano 33% odpowiedzi na leczenie (p=0,01) i 34% redukcję częstości napadów. Ogółem we wszystkich odnalezionych pracach odsetek chorych z grupy LTG, którzy wycofali się z badania z powodu AE wynosił 10,2%, najczęstszą przyczyną dyskontynuacji była wysypka (3,8%). Odnaleziono raporty dotyczące progresji zmian skórnych do SJS. Jednak przegląd 73 przypadków polekowego SJS i TEN wykazał niższą częstość pojawiania się skórnych AE w grupie LTG niż w grupach PHB, PHT i CBZ. Wg kolejnego przeglądu ciężkie skórne AE występują częściej w przypadku szybkiego miareczkowania dawki LTG do dawki maksymalnej, a także u pacjentów pediatrycznych (1% vs 0,3% u dorosłych). Ponadto ryzyko skórnych AE jest istotnie wyższe w przypadkach równoczesnego stosowania LTG i VPA (VPA spowalnia metabolizm LTG).
Lott 2003 [167]	Przeszukane źródła: Pubmed Okres przeszukiwania: I.1990 – I.2003 Kryteria włączenia: publikacje anglojęzyczne, badania przeprowadzone na ludziach; LTG w leczeniu padaczki u osób starszych; badania kliniczne, opracowania wtórne, badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne	Padaczka u osób w podeszłym wieku	LTG	LTG jest skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym w grupie osób w podeszłym wieku. Charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, gdy podawana jest w rekomendowanych dawkach. U osób starszych nie występuje zwiększone ryzyko występowania indukowanych leczeniem lamotryginą wysypki ani reakcji nadwrażliwości. Terapia skojarzona LTG z VPA może zwiększać ryzyko wysypki skórnej, a LTG z CBZ – ryzyko działań niepożądanych ze strony centralnego układu nerwowego. Interakcje LTG z innymi lekami są rzadkie. Istnieje potrzeba oceny LTG w grupie pacjentów w podeszłym wieku w badaniach klinicznych o dłuższym okresie obserwacji. (opracowane na podstawie abstraktu)

Przegląd	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
Maguire 2010 [168]	Przeszukane źródła: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Database of Systematic Reviews oraz DARE i HTA Okres przeszukiwania: do VII2009 Kryteria włączenia: przeglądy systematyczne RCT i RCT, bez względu na język publikacji, podwójnie zaślepione (chyba, że zaślepienie było niemożliwe), populacja ≥ 20 pacjentów, z których $>80\%$ uwzględniono w follow-up; napady padaczkowe uogólnione (ew. analiza w podgrupach z uwzględnieniem napadów uogólnionych lub badania w populacji mieszanej, w której pacjenci z napadami uogólnionymi stanowili $\geq 60\%$)	Napady padaczkowe uogólnione	m.in. LTG vs PLC/CBZ/VPA	Odnaleziono 3 publikacje (2 RCT i 1 przegląd systematyczny) dotyczące LTG. Jedno z RCT było badaniem otwartym i nie zostało włączone do analizy. Przegląd systematyczny uwzględnił 1 badanie otwarte i również nie został włączony do analizy. Nie odnaleziono RCT bądź przeglądów systematycznych porównujących LTG z PLC. W 1 RCT porównującym LTG vs CBZ (okres obserwacji 40 tyg.) u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu wycofania z badania. Częstość występowania AE była podobna w obydwu grupach (LTG 88% vs CBZ 86%), najczęstsze AE były związane z CSN (LTG 47% vs CBZ 49%). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wycofania z badania z powodu AE (LTG 14% vs CBZ CR 25%, $p=0,078$). W RCT porównującym LTG vs VPA wykazano istotną statystycznie różnicę w % chorych, którzy osiągnęli 12-mies. remisję na korzyść VPA.
Posner 2008 [169]	Przeszukane źródła: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, NHS CRD, DARE, HTA, TRIP, NICE Okres przeszukiwania: do X2007 Kryteria włączenia: opublikowane przeglądy systematyczne i RCT, bez względu na język publikacji, badania zaślepione i otwarte, populacja ≥ 20 pacjentów, z czego $>80\%$ uwzględnionych w follow-up, okres follow-up ≥ 6 tyg.	Napady nieświadomości u dzieci	m.in. LTG vs PLC lub LPP I i II generacji, w tym VPA	Do analizy dotyczącej LTG włączono 3 przeglądy systematyczne, 2 RCT, 1 badanie będące otwartą kontynuacją RCT i 2 otwarte badania LTG jako terapii dodanej (<i>add-on</i>). Odnaleziono 1 RCT, w którym LTG porównywano z PLC: LTG była istotnie skuteczniejsza od PLC. W badaniu porównującym LTG vs VPA w populacji dzieci wcześniej nieleczonych z typowymi napadami nieświadomości analiza % pacjentów z 1-mies. okresem wolnym od napadów - na korzyść VPA ($p=0,004$). W 3-mies. i 12-mies. okresie obserwacji nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami. Żadnego pacjenta nie wycofano z badania z powodu AE. AE występowały rzadziej w grupie LTG (11% vs 32%).

Przegląd	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
Posner 2009 [170, 171]	Przeszukane źródła: Cochrane Epilepsy Group's Specialised Register, CENTRAL The Cochrane Library i EMBASE. Kontaktowano się także z firmami farmaceutycznymi Okres przeszukiwania: głównie XI2009 Kryteria włączenia: RCT, równoległe, bez względu na język publikacji; dzieci i młodzież z napadami nieświadomości; monoterapia lub zmiana na ETO, VPA, LTG.	Napady nieświadomości u dzieci i młodzieży	LTG, ETO, VPA	Do przeglądu włączono 5 badań. Brak wystarczających dowodów niezbędnych do wykazania wyższości którejs z rozpatrywanych interwencji w terapii napadów nieświadomości u dzieci i młodzieży. VPA może prowadzić do nadwagi oraz może powodować wady wrodzone płodu. W jednym małym badaniu wykazano, że LTG zmniejsza ryzyko wystąpienia napadów w porównaniu z PLC. Nie stwierdzono różnic w skuteczności między VPA i ETO, ale niezbędne są dalsze badania w tym zakresie.
Sajatovic 2007 [172]	Przeszukane źródła: Pubmed, Ovid, Searchlight, abstrakty konferencyjne, odniesienia bibliograficzne Okres przeszukiwania: do XI2005 Kryteria włączenia: doniesienia angielskojęzyczne; pacjenci ≥55 lat	Pacjenci ≥55 lat z padaczką, zaburzeniami dwubiegunowymi lub demencją	LTG	Odnaleziono 14 doniesień naukowych (RCT, badania retrospektywne i opisy przypadków). Wśród RCT włączonych dla padaczki, wszystkie zostały uwzględnione również w niniejszej analizie. Na podstawie badań kontrolowanych oceniono, że LTG jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu padaczki u osób starszych.
Schlienger 1998a [173]	Przeszukane źródła: MEDLINE oraz Uppsala Monitoring Centre WHO (do 3 kw. 1997). Okres przeszukiwania: do II1998 Kryteria włączenia: doniesienia naukowe dotyczące zespołu nadwrażliwości na LPP związanego z LTG, bez względu na rodzaj i język publikacji.	Pacjenci z zespołem nadwrażliwości na LPP	LTG vs LPP z łańcuchem aromatycznym (m.in. PHT, CBZ, PHB)	Odnaleziono 26 opisów przypadków, z czego 9 zostało opublikowanych (łącznie 26 pacjentów). Zespół nadwrażliwości na LPP ma bardzo podobny przebieg u pacjentów stosujących LTG i inne starsze LPP z łańcuchem aromatycznym. W 19% przypadków leczonych LTG odnotowano ciężką skórą manifestację zespołu (vs 9% chorych stosujących PHT, CBZ lub PHB i 13% chorych stosujących PHT, wg różnych autorów). Natomiast dla LTG rzadziej raportowano eozynofilię (19% przypadków) i limfadenopatię (12%). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że we wszystkich 26 przypadkach równocześnie stosowano inny LPP (w 40% - LPP z łańcuchem aromatycznym).

Przegląd	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
Schlienger 1998b [174]	Przeszukane źródła: MEDLINE oraz Uppsala Monitoring Centre WHO Okres przeszukiwania: do IV1998 Kryteria włączenia: doniesienia naukowe dotyczące ciężkich skórnych AE związanych z LTG, bez względu na rodzaj i język publikacji.	Pacjenci z ciężkimi skórными AE (zespół Stevensa-Johnsona - SJS i toksyczna nekroliza naskórka - zespół Lyella, TEN)	LTG	Odnaleziono 57 doniesień naukowych (57 opisy przypadków), z czego 13 zostało opublikowanych. Spośród nich 43 pacjentów manifestowało SJS a 14 pacjentów - TEN. Związek pomiędzy wystąpieniem reakcji skórnej a stosowaniem LTG w 43 przypadkach klasyfikowano jako możliwy, w 11 - prawdopodobny, a w 3 - pewny. Pacjenci z TEN byli istotnie starsi niż pacjenci z SJS. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w rozkładzie płci, dawce LTG w momencie wystąpienia reakcji skórnej, czasu do wystąpienia reakcji i równoczesnego stosowania innych leków w chwili wystąpienia reakcji. Odsetek chorych stosujących równocześnie VPA był wyższy w grupie SJS (74% vs 64%) (różnica nieistotna statystycznie). Równoczesne stosowanie LPP z łańcuchem aromatycznym było podobne w obu grupach. Równoczesne stosowanie LTG i VPA zwiększa ryzyko wystąpienia skórnych AE.
Tudur 2007 [175]	Przeszukane źródła: MEDLINE, CENTRAL, Cochrane Epilepsy Group z zastosowaniem strategii wyszukiwania Cochrane Epilepsy Group Okres przeszukiwania: do 2006 Kryteria włączenia: RCT porównujące bezpośrednio 2 analizowane interwencje; dzieci lub dorośli z nowo zdiagnozowaną padaczką, nawrotem napadów lub brakiem skuteczności innego leczenia.	Napady częściowe (proste, złożone, wtórnie uogólnione) lub uogólnione toniczno-kloniczne u dzieci i dorosłych; padaczka nowo zdiagnozowana, nawrót choroby lub brak skuteczności wcześniej stosowanych LPP	CBZ, VPA, PHT, PGB, OXC, GBP, TPM, LTG	Do przeglądu włączono 20 RCT, obejmujących łącznie 6 418 pacjentów. Wyniki analizowano w podgrupach wg typu dominujących napadów padaczkowych. W grupie chorych z napadami częściowymi (4 628 (72%) pacjentów) oceniano: czas do niepowodzenia w leczeniu (LTG istotnie lepsza od pozostałych leków oprócz OXC), czas do 12-mies. remisji (nieistotna statystycznie przewaga CBZ nad TPM, LTG i PHT) i czas do wystąpienia pierwszego napadu (CBZ istotnie lepsza niż VPA, LTG i GBP). W grupie pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (1 790; 28%) oceniano: czas do niepowodzenia w leczeniu (nieistotny statystycznie trend na korzyść VPA nad LTG), czas do 12-mies. remisji (VPA istotnie lepszy od LTG), czas do pierwszego napadu (VPA istotnie lepszy od LTG). Autorzy podkreślają, że w grupie pacjentów z napadami częściowymi OXC i CBZ zapewniają najlepszą kontrolę napadów, natomiast LTG najlepszy profil bezpieczeństwa. Wskazywano na potrzebę dalszych badań dla populacji pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi.
Vazquez 2004 [176]	Przeszukane źródła: MEDLINE Okres przeszukiwania: bez limitów czasowych Kryteria włączenia: nowe LPP w monoterapii; nowo zdiagnozowana padaczka, padaczka lekooporna i napady nieświadomości u dzieci	Nowo zdiagnozowana padaczka/padaczka lekooporna/napady nieświadomości u dzieci	LPP I i II generacji vs LPP III generacji (GBP, LTG, OXC, VGB)	Do przeglądu włączono 17 badań, brak danych dotyczących liczebności pacjentów ogółem. LPP III generacji były prawie zawsze lepiej tolerowane (niższy % AE i wycofania z badania z powodu AE). GBP, LTG, OXC i VGB były lepiej tolerowane niż CBZ. W 1 z badań wykazano, że LTG była istotnie skuteczniejsza od PLC w populacji dzieci w wieku 3-15 lat z napadami nieświadomości (4 tyg. wolne od napadów u 64% pacjentów, u których stosowano LTG w monoterapii vs 21% pacjentów z grupy PLC), LTG była dobrze tolerowana (żaden z pacjentów nie został wycofany z badania z powodu AE). W populacji pacjentów z padaczką lekooporną LTG w monoterapii była istotnie bardziej efektywna niż niskie lub minimalnie skuteczne dawki VPA. VPA, VGB, LTG, GBP, TGB, LEV nie wchodzi w interakcje z antykoniecznością hormonalną.

Przegląd	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
Weijenberg 2010 [177]	Przeszukane źródła: PubMed (Medline), Embase i The Cochrane Library Okres przeszukiwania: 1990-I.2010 Kryteria włączenia: RCT w języku angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim, włoskim i holenderskim; pacjenci <18 r.ż. z padaczką; LPP II generacji w monoterapii (OXC, FBM, LTG, GBP, LEV, PGB, ZNS, TPM, TGB) vs PLC lub inny LPP.	Dzieci z padaczką	Leki I generacji vs II generacji (monoterapia)	9 badań klinicznych spełniło kryteria włączenia do przeglądu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy lekami przeciwpadaczkowymi I i II generacji, aczkolwiek uwzględnione w analizie badania cechowały się znaczną heterogenicznością.
Wilby 2005 [178]	Przeszukane źródła m.i.n: CRD DARE i HTA, Controlled Clinical Trials, Health Evidence Bulletins Wales, HSTAT, ISTP, NCCHTA, NGC, NICE, SCI, SIGN, TRIP, CCTR, CDSR, EMBASE, MEDLINE, NRR, PREMEDLINE, PsycINFO Okres przeszukiwania: do IV2002 Kryteria włączenia: RCT, równoległe lub skrzyżowane oraz przeglądy systematyczne wg DARE, bez względu na język publikacji (ostatecznie włączono tylko publikacje anglojęzyczne); dorośli z nowo zdiagnozowaną lub oporną padaczką	Padaczka u dorosłych (różne typy napadów padaczkowych)	Leki nowej generacji (LTG, GBP, LEV, OXC, TGB, TPM i VGB)	212 doniesień naukowych spełniło kryteria włączenia do analizy (przeglądy systematyczne Cochrane, RCT i inne). Brak wystarczającej liczby dobrej jakości badań klinicznych potwierdzających korzyści ze stosowania nowych LPP nad starszymi LPP w monoterapii czy też terapii skojarzonej, jak również potwierdzających różnice między nimi. Ograniczone, słabej jakości badania wskazują, że LTG i OXC pozwalają na znaczącą poprawę funkcji poznawczych w porównaniu do starszych LPP, brak jednak spójnych i statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do innych punktów końcowych, w tym % pacjentów wolnych od napadów. Brak różnic pomiędzy monoterapią LTG i CBZ u starszych pacjentów. Brak spójnych i przekonujących dowodów, pozwalających wyciągać wnioski dotyczące względnego bezpieczeństwa nowych LPP między sobą, starszymi LPP lub PLC. Ogólnie rzecz biorąc, dane odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazały spójnych i statystycznie istotnych różnic między porównywanymi interwencjami, wyjątek stanowiło porównanie między nowymi LPP stosowanymi w skojarzeniu i PLC, gdzie wykazano istotne różnice na korzyść nowszych LPP. Nowsze LPP stosowane w monoterapii mogą być opłacalne w leczeniu pacjentów, u których wystąpiły AE, u których terapia starszymi LPP jest nieskuteczna, lub gdy wystąpiły przeciwwskazania do zastosowania starszych LPP.

Przegląd	Metodyka	Problem zdrowotny	Interwencja	Wyniki / Wnioski
Ziemba 2010 [179]	<p>Przeszukane źródła: Ovid MEDLINE, EMBASE, PsycINFO i PubMed</p> <p>Okres przeszukiwania: do VI2010</p> <p>Kryteria włączenia: badania oceniające związek stosowania LPP w monoterapii z ryzykiem samobójstw w grupie dorosłych z padaczką</p>	Pacjenci stosujący LPP	TPM, GBP, LTG, OXC, TGB, VPA, CBZ	<p>Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w 2008 r. przez FDA - stosowanie LPP wiąże się z większym ryzykiem samobójstw niż stosowanie PLC (bez względu na wskazanie do stosowania LPP).</p> <p>W podgrupie chorych na padaczkę % samobójstw w grupie LPP w porównaniu z PLC jest jeszcze większy. Wykazano jednak błędy w metodologii ww. metaanalizy: dane pochodziły jedynie z badań klinicznych, mała liczebność badanej próby, terapia skojarzona, zwiększone podstawowe ryzyko samobójstwa u pacjentów z padaczką.</p> <p>W badaniu kohortowym opublikowanym w 2010 r. uwzględniono 297 620 pacjentów z nowo włączonymi LPP, niezależnie od wskazania do ich stosowania. Zidentyfikowano 5 LPP zwiększających ryzyko samobójstwa względem TPM: GBP, LTG, OXC, TGB, VPA. Jako że TPM nie jest lekiem pierwszego rzutu, wykonano drugą analizę, w której ww. leki porównywano z CBZ, jednak nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (analiza w podgrupie pacjentów z padaczką wykazała, że tylko GBP względem CBZ zwiększa ryzyko samobójstwa).</p> <p>Z uwagi na niską jakość i małą liczbę danych, właściwa interpretacja wyników jest niemożliwa.</p>

16.6. Wytyczne postępowania i rekomendacje w ocenianym wskazaniu

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

W trakcie prac nad raportem HTA ukazała się dodatkowa rekomendacja RK AOTM dotycząca jednego z leków stosowanych w padaczce – Trobalt®. 16 lipca odbyło się posiedzenie Rady Przejrzystości, podczas którego zostało Przygotowane stanowisko w sprawie oceny leku Trobalt (retygabina) we wskazaniu: terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). RK AOTM uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Trobalt (retygabina) w tym wskazaniu z odpłatnością ryczałtową, z oddzielną grupą limitową dla tego leku. W uzasadnieniu stwierdzono, iż zasadne jest stosowanie leku Trobalt, gdyż u części chorych pozwala na całkowitą remisję choroby. [115]

16.7. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 106. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
1.	Aberg L. Kirveskari E. Santavuori P.	Lamotrigine therapy in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis.	Epilepsia (1999) 40:6 (796-799).	Seria przypadków; LTG w leczeniu ceroidolipofuscynoz neuronalnych u dzieci
2.	Aberg LE, Bäckman M, Kirveskari E et al.	Epilepsy and antiepileptic drug therapy in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis.	Epilepsia. 2000 Oct;41(10):1296-302.	Seria przypadków; LTG w leczeniu ceroidolipofuscynoz neuronalnych u dzieci
3.	Abou-Khalil BW.	Valproate efficacy in absence seizures is hard to beat: lamotrigine comes close.	Epilepsy Curr. 2005 Mar-Apr;5(2):57-8.	Komentarz do badania Coppola 2004
4.	Acharya N.V. Wilton L.V. Shakir S.A. et al.	Incompleteness of lamotrigine data (multiple letters).	Drug Safety (2001) 24:2 (155-156).	Komentarz do przeglądu Messenheimer 2000
5.	Alegre M. Iriarte J. Schlumberger E. et al.	Lamotrigine in the adult-onset epilepsy: Efficacy and long-term safety.	Neurologia (2002) 17:3 (136-142).	Publikacja w języku hiszpańskim
6.	Allain H. Schuck S. Nachit-Ouinekh F. et al.	Improvement in quality of life after initiation of lamotrigine therapy in patients with epilepsy in a naturalistic treatment setting.	Seizure (2007) 16:2 (173-184).	Badanie bez grupy kontrolnej; ocena jakości życia pacjentów leczonych LTG (zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej)
7.	An DM, Wu XT, Hu FY et al.	Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and HLA-B*1502 in a Han Chinese population.	Epilepsy Res. 2010 Dec;92(2-3):226-30.	Badanie obserwacyjne; ocena związku obecności HLA-B*1502 i innych alleli HLA z występowaniem skórnych AE w populacji chińskiej
8.	Andermann F. Duh M.S. Gosselin A. et al.	Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: High switchback rates to branded compounds compared with other drug classes.	Epilepsia (2007) 48:3 (464-469).	Ocena stosowania generycznych LPP na podstawie danych z dostępnych baz pacjentów
9.	Anderson GD.	Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences.	Epilepsia. 2002;43 Suppl 3:53-9.	Praca poglądowa; ocena różnic w farmakokinetyce leków i AE pomiędzy dziećmi i dorosłymi

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
10.	Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J, Duffell W, Tarver B.	Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death.	Epilepsia. 1998 Feb;39(2):206-12.	Badanie kohortowe; zgony ogółem i SUDEP u pacjentów z padaczką lekooporną, którzy zostali poddani stymulacji nerwu błędnego
11.	Arif H, Buchsbaum R, Pierro J et al.	Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy.	Arch Neurol. 2010 Apr;67(4):408-15.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności różnych LPP
12.	Arif H, Svoronos A, Resor SR Jr et al.	The effect of age and comedication on lamotrigine clearance, tolerability, and efficacy.	Epilepsia 2011 Oct;52(10):1905-13.	Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej; farmakokinetyka i efektywność LTG u osób dorosłych starszych i młodszych
13.	Arndt C.F. Husson J. Derambure P. et al.	Retinal electrophysiological results in patients receiving lamotrigine monotherapy.	Epilepsia (2005) 46:7 (1055-1060).	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej/seria przypadków (n=18); ocena wpływu LTG na występowanie zaburzeń widzenia
14.	Asadi-Pooya A.A. Emami M.	Effects of antiepileptic drugs on electroencephalographic findings in patients with idiopathic generalized epilepsy.	Iranian Journal of Child Neurology (2011) 5:4 (33-36).	Badanie przekrojowe; ocena wpływu różnych LPP na zapis EEG
15.	Aurich-Barrera B. Wilton L. Brown D. Shakir S.	Paediatric postmarketing pharmacovigilance using prescription-event monitoring: Comparison of the adverse event profiles of lamotrigine prescribed to children and adults in England.	Drug Safety (2010) 33:9 (751-763).	Badanie obserwacyjne, ankietowe; porównanie profilu bezpieczeństwa LTG u dzieci i dorosłych (LTG stosowana w różnych wskazaniach, w monoterapii lub w politerapii)
16.	Auriel E, Landov H, Blatt I et al.	Quality of life in seizure-free patients with epilepsy on monotherapy.	Epilepsy Behav. 2009 Jan;14(1):130-3.	Badanie obserwacyjne, ankietowe; ocena jakości życia u pacjentów z padaczką, stosujących monoterapię LPP, bez napadów przez >1 rok
17.	Bachmann T, Bertheussen KH, Svalheim S et al.	Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy.	Acta Neurol Scand Suppl. 2011; 124:(suppl 191):23-7.	Badanie przekrojowe; ocena wpływu LPP na wybrane parametry biochemiczne krwi u pacjentów z padaczką
18.	Baker G.A.	Cognitive effects of in utero exposure to antiepileptic drugs.	Epilepsy and Behavior (2010) 18:4 (510).	Abstrakt konferencyjny
19.	Bakran M. Krznar J.	Hepatic recovery owing to lamotrigine monotherapy in patients with symptomatic epilepsy.	Farmaceutski Glasnik (2010) 66:11 (601-610).	Publikacja w języku chorwackim
20.	Barra M. Benna P. Cassano D. et al.	Second-line monotherapy with lamotrigine: An open multicentre study.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (2002) :118 (317-318).	Publikacja w języku włoskim
21.	Barron TF, Hunt SL, Hoban TF et al.	Lamotrigine monotherapy in children.	Pediatr Neurol. 2000 Aug;23(2):160-3.	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej; ocena efektywności LTG u dzieci z padaczką (różne rodzaje napadów padaczkowych)
22.	Battino D. Mamoli D. Messina S. et al.	Malformations in the offspring of pregnant women with epilepsy. Presentation of an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy (EURAP).	Revista de Neurologia (2002) 34:5 (476-480).	Publikacja w języku hiszpańskim
23.	Bauer J, Buchmüller L, Reuber M, Burr W.	Which patients become seizure free with antiepileptic drugs? An observational study in 821 patients with epilepsy.	Acta Neurol Scand. 2008 Jan;117(1):55-9. Epub 2007 Oct 24.	Badanie obserwacyjne; analiza czynników wpływających na uzyskanie właściwej kontroli napadów u pacjentów z padaczką (monoterapia lub terapia skojarzona)
24.	Baumann RJ, Fakhoury TA, Kustra RP et al.	Conversion to lamotrigine monotherapy from valproate monotherapy in older adolescent patients with epilepsy.	Curr Med Res Opin. 2007 Oct;23(10):2461-5.	Badanie bez grupy kontrolnej (n=16); zmiana z monoterapii VPA na monoterapię LTG; ocena efektywności
25.	Beghi E.	Epilepsy.	Curr Opin Neurol. 2007 Apr;20(2):169-74.	Przegląd niesystematyczny (uwzględniano badania dot. padaczki opublikowane w okresie XII.2005-XI.2006)

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
26.	Belanger S. Coulombe G. Carmant L.	Role of vigabatrin and lamotrigine in treatment of childhood epileptic syndromes.	Epilepsia (1998) 39:8 (878-883).	Badanie obserwacyjne; LTG vs VGB u dzieci z padaczką (różne zespoły padaczkowe, typy napadów), leki stosowane najczęściej w terapii skojarzonej
27.	Beniczky SA, Viken J, Jensen LT, Andersen NB.	Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs.	Seizure. 2012 Apr 26.	Badanie retrospektywne; ocena wpływu LPP (nie tylko w monoterapii) na gęstość mineralną kości
28.	Beran RG, Gibson RJ.	Aggressive behaviour in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine.	Epilepsia. 1998 Mar;39(3):280-2.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w terapii wspomagającej
29.	Besag FM, Dulac O, Alving J et al.	Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy.	Seizure. 1997 Feb;6(1):51-6.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG głównie w terapii skojarzonej
30.	Bhang S. Tak H.J.	Safety and tolerability of lamotrigine treatment in psychiatric and nonpsychiatric adolescent patients: A retrospective cohort study.	European Neuropsychopharmacology (2011) 21 SUPPL. 3 (S602).	Abstrakt konferencyjny
31.	Bhaumik S, Branford D, Duggirala C et al.	A naturalistic study of the use of vigabatrin, lamotrigine and gabapentin in adults with learning disabilities.	Seizure. 1997 Apr;6(2):127-33.	Badanie obserwacyjne; LTG vs GBP vs VGB w monoterapii lub terapii skojarzonej
32.	Bhushan M. Brooke R. Hewitt- Symonds M. Craven N.M. et al.	Prolonged toxic epidermal necrolysis due to lamotrigine [2].	Clinical and Experimental Dermatology (2000) 25:4 (349-351).	List do redakcji, opis przypadku, LTG w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
33.	Birbeck G.L. French J.A. Perucca E. et al.	Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: Evidence-based guidelines from the ILAE and AAN.	Epilepsia (2012) 53:1 (207-214).	Przegląd systematyczny i wytyczne dot. LPP u pacjentów z HIV/AIDS
34.	Birbeck G.L. French J.A. Perucca E. et al.	Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy.	Neurology 2012; 78:2 (139-145).	Przegląd systematyczny i wytyczne dot. LPP u pacjentów z HIV/AIDS
35.	Blum D, Meador K, Biton V, Fakhoury T, Shneker B, Chung S, Mills K, Hammer A, Isojärvi J.	Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy.	Neurology 2006 Aug 8;67(3):400-6.	RCT; LTG vs TPM w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
36.	Bodenstein-Sachar H, Gandelman-Marton R, Ben-Zeev B et al.	Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy.	Acta Neurol Scand. 2011 Jul;124(1):22-7.	Badanie obserwacyjne; skuteczność LTG w leczeniu młodzieńczej padaczki mioklonicznej (monoterapia lub terapia skojarzona)
37.	Bonanni E, Galli R, Gori S et al.	Neurophysiological evaluation of vigilance in epileptic patients on monotherapy with lamotrigine.	Clin Neurophysiol. 2001 Jun;112(6):1018-22.	Badanie kohortowe; ocena wpływu LTG na czuwanie i senność w ciągu dnia
38.	Bonnett L, Smith CT, Smith D, Williamson P, Chadwick D, Marson AG.	Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial.	Lancet Neurol. 2012 Apr;11(4):331-40.	Analiza post-hoc na podstawie wyników badania SANAD (ocena czynników ryzyka wpływających na czas do niepowodzenia leczenia i czas do 12-mies. remisji)
39.	Bootsma HP, Ricker L, Hekster YA, et al.	The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs.	Seizure. 2009 Jun;18(5):327-31.	Badanie obserwacyjne; LTG vs LEV vs TPM w terapii skojarzonej
40.	Bourdet SV, Gidal BE, Alldredge BK.	Pharmacologic management of epilepsy in the elderly.	J Am Pharm Assoc (Wash). 2001 May-Jun;41(3):421-36.	Przegląd niesystematyczny dot. epidemiologii i leczenia padaczki u osób starszych

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
41.	Brodbeck V, Jansen V, Fietzek U et al.	Long-term profile of lamotrigine in 119 children with epilepsy.	Eur J Paediatr Neurol. 2006 May;10(3):135-41.	Badanie obserwacyjne, ankiety; LTG u dzieci (głównie napady częściowe; terapia skojarzona)
42.	Brodie M.J. Yuen A.W.C.	Lamotrigine substitution study: Evidence for synergism with sodium valproate?	Epilepsy Research (1997) 26:3 (423-432).	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG jako terapia wspomagająca u pacjentów z padaczką leczonych VPA, CBZ, PHT lub PHB, następnie monoterapia LTG u osób z odpowiedzią na leczenie
43.	Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H et al.	Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy.	Epilepsia. 2002 Sep;43(9):993-1000.	RCT; LTG vs GBP
44.	Brodie MJ.	Major congenital malformations and antiepileptic drugs: prospective observations.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Feb;77(2):145.	Komentarz redakcyjny
45.	Buchanan N.	Lamotrigine: clinical experience in 200 patients with epilepsy with follow-up to four years.	Seizure. 1996 Sep;5(3):209-14.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG głównie w terapii skojarzonej
46.	Buoni S. Grosso S. Fois A.	Lamotrigine in typical absence epilepsy.	Brain and Development (1999) 21:5 (303-306).	Seria przypadków; LTG w monoterapii lub terapii skojarzonej
47.	Carius A, Schulze-Bonhage A.	[Changing lamotrigine preparations in epilepsy patients. Experiences of a university epilepsy outpatient centre].	Nervenarzt 2010 Apr;81(4):423-34 (1-12).	Badanie bez grupy kontrolnej; ocena zmiany leczenia LTG u pacjentów z padaczką
48.	Carpay JA, Aalbers K, Graveland GA et al.	Retention of new AEDs in institutionalized intellectually disabled patients with epilepsy.	Seizure. 2009 Mar;18(2):119-23.	Badanie retrospektywne; nowe LPP u osób niepełnosprawnych intelektualnie; leki głównie w terapii skojarzonej
49.	Carrazana EJ, Wheeler SD.	Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine.	Neurology 2001 May 22;56(10):1424-5.	List do redakcji
50.	Carvill S, Clarke D, Cassidy G.	The management of epilepsy in a hospital for people with a learning disability.	Seizure. 1999 May;8(3):175-80.	Ocena zmiany stosowania LPP, w tym LTG na przestrzeni 2 lat w wybranym szpitalu (bez wyodrębnienia wyników dla LTG)
51.	Chadwick D, Marson T.	Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients.	Epilepsia. 2007 Jul;48(7):1259-63.	Komentarz
52.	Chadwick DW.	An overview of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs.	Epilepsia. 1997;38 Suppl 1:S59-62.	Przegląd systematyczny dotyczący terapii wspomagającej (tzw. <i>add-on</i>) padaczki
53.	Chang G, Vazquez B, Gilliam F et al.	LAMICTAL (lamotrigine) monotherapy is an effective treatment for partial seizures [abstract].	Neurology 1997; 48: 3, A335.	Abstrakt konferencyjny
54.	Chmielewska B, Kamiński ML, Kawka Z.	Long-term monotherapy with lamotrigine in newly diagnosed epilepsy in adults.	Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med. 2001;56:43-51.	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (n=24); ocena efektywności LTG w monoterapii
55.	Chuang Y.-C. Chuang H.-Y. Lin T.-K. et al.	Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis.	Epilepsia (2012) 53:1 (120-128).	Badanie przekrojowe; ocena wpływu LPP na czynniki ryzyka chorób naczyń krwionośnych
56.	Chung S, Wang N, Hank N.	Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs.	Seizure. 2007 Jun;16(4):296-304.	Badanie retrospektywne; ocena LPP (w monoterapii lub jako terapia skojarzona)
57.	Cissoko H. Jonville-Bera A.P. Autret-Leca E.	New antiepileptic drugs in pregnancy: Outcome series of 12 exposed pregnancies.	Therapie (2002) 57:4 (397-401).	Seria przypadków (n=12); nowe LPP w monoterapii lub politerapii u kobiet w ciąży
58.	Clare A. Patil M. Dawood F.	An audit of the care and outcomes of pregnant epileptic patients.	Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition (2011) 96 SUPPL. 1 (Fa115).	Abstrakt konferencyjny

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
59.	Clemens B. Menes A. Piroso P. et al.	Quantitative EEG effects of carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, and possible clinical relevance of the findings.	Epilepsy Research (2006) 70:2-3 (190-199).	Badanie nierandomizowane; ocena wpływu różnych LPP na zapis EEG
60.	Collins T.L. Petroff O.A.C. Mattson R.H.	A comparison of four new antiepileptic medications.	Seizure (2000) 9:4 (291-293).	Badanie retrospektywne; nowe LPP w terapii skojarzonej
61.	Coppola G, Epifanio G, Auricchio G et al.	Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet.	Brain Dev. 2006 Jul;28(6):358-65.	Badanie nierandomizowane; ocena poziomu karnityny w surowicy krwi
62.	Coppola G. Licciardi F. Sciscio N. et al.	Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: A clinical and neurophysiological study.	Brain and Development (2004) 26:1 (26-29).	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w monoterapii w leczeniu napadów nieświadomości u dzieci
63.	Coppola G. Sciscio N. Russo F. et al.	Lamotrigine as first-line drug in typical absence seizures in children: An open trial.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (2001) :113-114 (89-90).	Publikacja w języku włoskim
64.	Cramer JA, Steinborn B, Striano P et al.	Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy.	Acta Neurol Scand. 2011 Jul;124(1):13-21.	Badanie obserwacyjne; ocena efektywności LPP w monoterapii lub politerapii
65.	Crawford P.	An audit of topiramate use in a general neurology clinic.	Seizure. 1998 Jun;7(3):207-11.	Seria przypadków; TPM w leczeniu padaczki lekoopornej
66.	Cross H, Ferrie C, Lascelles K et al.	Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study.	Lancet. 2007 Jul 28;370(9584):314.	List do redakcji dot. badania SANAD
67.	Cumbo E, Ligori LD.	Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease.	Epilepsy Behav. 2010 Apr;17(4):461-6.	RCT; LTG vs LEV vs PHB u pacjentów z padaczką i chorobą Alzheimera
68.	Curatolo P, Moavero R, Lo Castro A, Cerminara C.	Pharmacotherapy of idiopathic generalized epilepsies.	Expert Opin Pharmacother. 2009 Jan;10(1):5-17.	Przegląd niesystematyczny i opinia eksperta
69.	Deb S. Joyce J.	The use of antiepileptic medication in a population-based cohort of adults with learning disability and epilepsy.	International Journal of Psychiatry in Clinical Practice (1999) 3:2 (129-133).	Badanie kohortowe; ocena trendów stosowania LPP u pacjentów z padaczką i zaburzeniami uczenia się
70.	Deleu D. Hanssens Y.	Loss of aura in lamotrigine-treated epilepsy.	Lancet (1997) 350:9093 (1751-1752).	Opis 3 przypadków; LTG u pacjentów z padaczką oporną na leczenie konwencjonalnymi LPP
71.	Devinsky O, Vuong A, Hammer A et al.	Stable weight during lamotrigine therapy: a review of 32 studies.	Neurology 2000 Feb 22;54(4):973-5.	Analiza wtórna wyników badań klinicznych; ocena wpływu LTG na masę ciała
72.	Dooley J, Camfield P, Gordon K et al.	Lamotrigine-induced rash in children.	Neurology 1996 Jan;46(1):240-2.	Opis 5 przypadków
73.	Duchowny M, Gilman J, Messenheimer J et al. LAMICTAL Pediatric Study Group.	Long-term tolerability and efficacy of lamotrigine in pediatric patients with epilepsy.	J Child Neurol. 2002 Apr;17(4):278-85.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w monoterapii i terapii skojarzonej
74.	Eeg-Olofsson O., Reynolds EH., O'Donoghue MF et al.	Lamotrigine versus carbamazepine in epilepsy.	Lancet. 1995 May 20;345(8960):1300; author reply 1300-2.	Listy do redakcji
75.	Erickson SC, Le L, Ramsey SD et al.	Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy.	Epilepsia. 2011 Jul;52(7):1365-71.	Badanie retrospektywne; LPP generyczne vs LPP oryginalne
76.	Eun SH, Eun BL, Lee JS et al.	Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy.	Brain and Development 2012 Apr 19. [Epub ahead of print].	RCT; LTG vs CBZ u dzieci w wieku 6-12 lat z napadami częściowymi
77.	Evans B.K. Kustra R.P. Hammer A.E.	Assessment of tolerability in elderly patients: Changing to lamotrigine therapy.	American Journal Geriatric Pharmacotherapy (2007) 5:2 (112-119).	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w terapii skojarzonej, następnie w monoterapii

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
78.	Fakhoury TA, Miller JM, Hammer AE et al.	Effects of lamotrigine on mood in older adults with epilepsy and comorbid depressive symptoms: an open-label, multicentre, prospective study.	Drugs Aging. 2008;25(11):955-62.	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej; LTG w monoterapii lub terapii skojarzonej, następnie monoterapia LTG
79.	Faught E, Matsuo FU, Schachter S et al.	Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study.	Epilepsy Behav. 2004 Feb;5(1):31-6.	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej; LTG w monoterapii lub terapii skojarzonej
80.	Faught E.	Clinical trials for treatment of primary generalized epilepsies.	Epilepsia. 2003;44 Suppl 7:44-50.	Przegląd niesystematyczny dot. oceny skuteczności LPP
81.	Fayad M, Choueiri R, Mikati M.	Potential hepatotoxicity of lamotrigine.	Pediatr Neurol. 2000 Jan;22(1):49-52.	Opis 3 przypadków; LTG w politerapii
82.	Feliciani C, Verrotti A, Coscione G. et al.	Skin reactions due to antiepileptic drugs: Several case-reports with long-term follow-up.	International Journal of Immunopathology and Pharmacology (2003) 16:1 (89-93).	Opis 10 przypadków (8 CBZ, 2 LTG)
83.	Fife TD, Blum D, Fisher RS.	Measuring the effects of antiepileptic medications on balance in older people.	Epilepsy Res. 2006 Aug;70(2-3):103-9.	Badanie retrospektywne; ocena wpływu LPP na utrzymywanie równowagi u ludzi starszych
84.	Fleurat M, Smollin C.	Case files of the University of California San Francisco Medical Toxicology Fellowship: lamotrigine toxicity.	J Med Toxicol. 2012 Mar;8(1):52-8.	Opis przypadku
85.	Fogh K, Mai J.	Toxic epidermal necrolysis after treatment with lamotrigine (Lamictal).	Seizure. 1997 Feb;6(1):63-5.	Opis przypadku
86.	Frank LM, Enlow T, Holmes GL et al.	Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children.	Epilepsia. 1999 Jul;40(7):973-9.	LTG, następnie RCT LTG vs PLC
87.	Franz D.N. Tudor C. Leonard J. et al.	Lamotrigine therapy of epilepsy in tuberous sclerosis.	Epilepsia (2001) 42:7 (935-940).	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w leczeniu pacjentów z padaczką i stwardnieniem guzowatym
88.	French JA, Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA.	Analysis of three lamotrigine extended-release clinical trials: Comparison of pragmatic ITT and LOCF methodologies.	Epilepsy Research 2012 Apr 10.	Porównanie wyników analizy ITT vs LOCF z 3 badań dla LTG
89.	French JA, Kryscio RJ.	Active control trials for epilepsy: avoiding bias in head-to-head trials.	Neurology 2006 May 9;66(9):1294-5.	Artykuł wstępny (<i>editorial</i>)
90.	French JA, Temkin NR, Shneker BF et al.	Lamotrigine XR conversion to monotherapy: first study using a historical control group.	Neurotherapeutics 2012 Jan;9(1):176-84.	RCT: LTG 250 mg vs LTG 300 mg OD
91.	Gericke CA, Picard F, de Saint-Martin A, Strumia S, Marescaux C, Hirsch E.	Efficacy of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy syndromes: a video-EEG-controlled, open study.	Epileptic Disord. 1999 Sep;1(3):159-65.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w monoterapii lub terapii skojarzonej
92.	Ghaffarpour M. Hejazie S.S. Harirchian M.H. et al.	Phenyton, carbamazepine, sodium valproate and lamotrigine induced cutaneous reactions.	Acta Medica Iranica (2005) 43:1 (37-42).	Badanie obserwacyjne; LPP, w tym LTG (podawana w terapii skojarzonej)
93.	Gidal B.E. Tamura T. Hammer A. et al.	Blood homocysteine, folate and Vitamin B-12 concentrations in patients with epilepsy receiving lamotrigine or sodium valproate for initial monotherapy.	Epilepsy Research (2005) 64:3 (161-166).	Badanie retrospektywne; ocena wpływu LTG i VPA na wybrane parametry biochemiczne krwi
94.	Gidal BE, Anderson GD, Rutecki PR, Shaw R, Lanning A.	Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy.	Epilepsy Res. 2000 Nov;42(1):23-31.	Badanie retrospektywne; ocena farmakokinetyki LTG i VPA
95.	Gilad R. Sadeh M. Rapoport A. et al.	Lamotrigine and catamenial epilepsy.	Seizure (2008) 17:6 (531-534).	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w leczeniu padaczki menstrualnej
96.	Gil-Nagel A. Lopez-Munoz F. Serratosa J.M. et al.	Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy.	Seizure (2006) 15:3 (142-149).	Badanie obserwacyjne; ocena wpływu LTG na funkcje seksualne

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
97.	Giorgi L, Gomez G, O'Neill F et al.	The tolerability of lamotrigine in elderly patients with epilepsy.	Drugs Aging. 2001;18(8):621-30.	Analiza wtórna wyników badań klinicznych
98.	Gjoneska B, Kandikjan A.	Quantitative analysis of background EEG activity in three protocol - Dependent groups of patients with epilepsy.	Epilepsy and Behavior (2010) 17:4 (608-609).	Abstrakt konferencyjny
99.	Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al.	Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children.	Epilepsia. 1999 Jul;40(7):985-91.	Rekomendacje zaproponowane przez panel ekspertów dot. zmniejszenia ryzyka wysypki u pacjentów leczonych LTG
100.	Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA.	Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy.	Epilepsia. 2001 Sep;42(9):1141-7.	Badanie obserwacyjne; wpływ leczenia VPA i/lub LTG u dzieci na wzrost i metabolizm kostny
101.	Hadzić N, Vara R, Raiman J et al.	Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study.	Lancet. 2007 Jul 28;370(9584):315.	List do redakcji dot. badania SANAD
102.	Hamed SA, Fida NM, Hamed EA.	States of serum leptin and insulin in children with epilepsy: risk predictors of weight gain.	Eur J Paediatr Neurol. 2009 May;13(3):261-8.	Badanie kohortowe; ocena wybranych parametrów biochemicznych u dzieci z padaczką leczonych LPP
103.	Hancock EC, Cross HH.	Treatment of Lennox-Gastaut syndrome.	Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD003277.	Przegląd systematyczny; LPP w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
104.	Hennessy MJ, Koutroumanidis M, Elwes RD.	Neuralgic amyotrophy associated with hypersensitivity to lamotrigine.	Neurology 1998 Oct;51(4):1224.	Opis przypadku; LTG w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
105.	Herzog A.G. Blum A.S. Farina E.L. et al.	Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use.	Neurology 2009; 72:10 (911-914).	Badanie obserwacyjne; ocena wpływu hormonów na poziom LTG i VPA w surowicy krwi
106.	Herzog A.G. Drislane F.W. Schomer D.L. et al.	Differential effects of antiepileptic drugs on neuroactive steroids in men with epilepsy.	Epilepsia (2006) 47:11 (1945-1948).	Badanie obserwacyjne przekrojowe; ocena wpływu LPP na funkcje seksualne i poziom steroidów u mężczyzn
107.	Herzog A.G. Drislane F.W. Schomer D.L. et al.	Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy.	Neurology 2005; 65:7 (1016-1020).	Badanie obserwacyjne; ocena wpływu LPP na funkcje seksualne i poziom hormonów
108.	Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL et al.	Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs.	Epilepsia. 2004 Jul;45(7):764-8.	Badanie obserwacyjne przekrojowe; ocena wpływu LPP na funkcje seksualne i poziom hormonów u mężczyzn
109.	Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L.	Improvement in speeded cognitive processing after anti-epileptic drug withdrawal - a controlled study in mono-therapy patients.	Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology 2008; 3:1, 199-209.	RCT; wycofanie LPP vs kontynuacja LPP w monoterapii
110.	Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, et al.	Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use.	Neurology 2008 Nov 4;71(19):1527-34.	Badanie retrospektywne; ocena <i>cross-sensitivity</i> (różne LPP)
111.	Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R et al.	Predictors of Lamotrigine-associated rash.	Epilepsia. 2006 Feb;47(2):318-22.	Badanie retrospektywne; ocena czynników ryzyka wysypki u pacjentów leczonych LTG (monoterapia lub terapia skojarzona)
112.	Holmes G.L. Frank L.M. Sheth R.D. et al.	Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children.	Epilepsy Research (2008) 82:2-3 (124-132).	Badanie bez grupy kontrolnej; ocena efektywności LTG
113.	Huang TS, Zhu JL, Li B, et al.	[Valproic acid versus lamotrigine as a monotherapy for absence epilepsy in children].	Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics 2009; 11: 8, 653-5.	Publikacja w języku chińskim
114.	Huber B, Hauser I, Horstmann V et al.	Long-term course of epilepsy in a large cohort of intellectually disabled patients.	Seizure. 2007 Jan;16(1):35-42.	Badanie retrospektywne; ocena skuteczności LPP, bez wyodrębnienia wyników dla LTG

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
115.	Hung S.-I. Chung W.-H. Liu Z.-S. et al.	Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese.	Pharmacogenomics (2010) 11:3 (349-356).	Badanie obserwacyjne; ocena związku obecności HLA-B*1502 i innych alleli HLA z występowaniem ciężkich skórnych AE w populacji chińskiej
116.	Hwang H, Kim H, Kim SH et al.	Long-term effectiveness of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy.	Brain and Development 2012 May;34(5):344-8.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności LTG, VPA i ETO
117.	Iannetti P, Raucci U, Zuccaro P, Pacifici R.	Lamotrigine hypersensitivity in childhood epilepsy.	Epilepsia. 1998 May;39(5):502-7.	Seria przypadków; LTG w terapii wspomagającej; ocena odpowiedzi immunologicznej
118.	Iniesta I.	Carbamazepine in pregnancy: Levetiracetam and lamotrigine are better options.	BMJ. 2011 Jan 25;342: 7791 (243).	List do redakcji
119.	Jan M.M.	Potentially serious Lamotrigine-related skin rash.	Neurosciences (2007) 12:1 (17-20).	Seria przypadków; LTG głównie w terapii skojarzonej
120.	Jawad S, Oxley J, Yuen WC et al.	The effect of lamotrigine, a novel anticonvulsant, on interictal spikes in patients with epilepsy.	Br J Clin Pharmacol. 1986 Aug;22(2):191-3.	RCT; LTG vs PLC w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
121.	Jette N. Lix L.M. Metge C.J. et al.	Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: A population-based analysis.	Archives of Neurology (2011) 68:1 (107-112).	Badanie retrospektywne; ocena LPP w tym LTG bez wyodrębnienia wyników dla LTG
122.	Jovic N. Knezevic-Pogancev M. Ignjatovic M.P.	Cognitive functions at 6 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs used in mothers with juvenile myoclonic epilepsy.	European Neuropsychopharmacology (2011) 21 SUPPL. 2 (S169).	Abstrakt konferencyjny
123.	Jovic N. Vucinic D.M. Milovanovic V.A.	Frontal lobe functions in patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or lamotrigine.	European Neuropsychopharmacology (2010) 20 SUPPL. 3 (S311).	Abstrakt konferencyjny
124.	Jozwiak S. Terczynski A.	Open study evaluating lamotrigine efficacy and safety in add-on treatment and consecutive monotherapy in patients with carbamazepine- or valproate-resistant epilepsy.	Seizure (2000) 9:7 (486-492).	Badanie nierandomizowane; LTG w terapii skojarzonej, następnie monoterapia LTG
125.	Kacirova I. Grundmann M. Brozmanova H.	Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants.	Epilepsy Research (2010) 91:2-3 (161-165).	Badanie retrospektywne; ocena stężenia LTG we krwi u kobiet i ich dzieci (LTG w monoterapii lub terapii skojarzonej)
126.	Kaminow L, Schimschock JR, Hammer AE et al.	Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy.	Epilepsy Behav. 2003 Dec;4(6):659-66.	RCT; LTG vs konwencjonalne leczenie (CBZ, VPA lub PHT - wg decyzji lekarza) u pacjentów leczonych wcześniej CBZ, VPA lub PHT
127.	Kang HC, Hu Q, Liu XY et al.	A follow-up study on newer anti-epileptic drugs as add-on and monotherapy for partial epilepsy in China.	Chinese Medical Journal (Chin Med J) (Engl). 2012 Feb;125(4):646-51.	Badanie nierandomizowane; LTG vs OXC vs TPM
128.	Kassai B. Chiron C. Augier S. et al.	Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data.	Epilepsia (2008) 49:2 (343-348).	Przegląd systematyczny; głównie stiripentol vs PLC w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
129.	Kato H, Fukatsu N, Noguchi T, Oshima T, Tadokoro Y, Kanemoto K.	Lamotrigine improves aggression in patients with temporal lobe epilepsy.	Epilepsy Behav. 2011 Jun;21(2):173-6. Epub 2011 Apr 21.	Badanie nierandomizowane; ocena poprawy zachowań agresywnych u pacjentów leczonych LTG
130.	Kerr M, Moorat A, and Curtis P.	Lamotrigine compared to valproate: a randomised open label switch to monotherapy study in patients with uncontrolled epilepsy.	Journal of the Neurological Sciences 2001; 187 Suppl 1, S291-2.	Abstrakt konferencyjny
131.	Kilaru S, Bergqvist AG.	Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia.	Epilepsia. 2007 Sep;48(9):1703-7.	Badanie retrospektywne kohortowe; LPP u dzieci z padaczką z napadami miokloniczno-astatycznymi

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
132.	Kilpatrick ES, Forrest G, Brodie MJ.	Concentration--effect and concentration--toxicity relations with lamotrigine: a prospective study.	Epilepsia. 1996 Jun;37(6):534-8.	Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej; LTG w monoterapii lub politerapii
133.	Kim JY, Lee HW.	Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy.	Epilepsia. 2007 Jul;48(7):1366-70.	Badanie bez grupy kontrolnej; ocena parametrów metabolicznych i profilu hormonalnego u osób leczonych LPP
134.	Kim SH, Lee JW, Choi KG et al.	A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy.	Epilepsy Behav. 2007 Mar;10(2):291-5.	Badanie bez grupy kontrolnej; ocena gęstości mineralnej kości i biochemicznych markerów obrotu kostnego u osób leczonych LPP
135.	Kluger G, Berz K, Holthausen H.	The long-term use of vigabatrin and lamotrigine in patients with severe childhood onset epilepsy.	Eur J Paediatr Neurol. 2001;5(1):37-40.	Badanie obserwacyjne; LTG vs VGB w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
136.	Knoester PD, Keyser A, Renier WO et al.	Effectiveness of lamotrigine in clinical practice: results of a retrospective population-based study.	Epilepsy Res. 2005 Jun;65(1-2):93-100.	Badanie retrospektywne; LTG głównie w terapii skojarzonej
137.	Kustra RP, Meador KJ, Evans BK et al. TARGET Study Group.	Lamotrigine therapy in patients requiring a change in antiepileptic drug regimen.	Seizure. 2005 Jun;14(4):254-61.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w terapii skojarzonej, następnie monoterapia LTG
138.	Kwan J, Wood E.	Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke.	Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD005398.	Przegląd systematyczny; ocena LPP vs PLC w prewencji napadów padaczkowych po udarze (nie odnaleziono żadnego RCT)
139.	Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R et al.	Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial.	Lancet Neurol. 2011 Oct;10(10):881-90.	RCT; LTG vs PGB
140.	Kwan P, Brodie MJ.	Effectiveness of first antiepileptic drug.	Epilepsia. 2001 Oct;42(10):1255-60.	Badanie nierandomizowane; ocena efektywności LPP stosowanych u pacjentów leczonych w jednym ośrodku
141.	Lagae L.	The need for broad spectrum and safe anti-epileptic drugs in childhood epilepsy.	Acta Neurol Belg. 2009 Sep;109(3):167-70.	Przegląd niesystematyczny nieukierunkowany na ocenę bezpieczeństwa
142.	LaRoche SM.	A new look at the second-generation antiepileptic drugs: a decade of experience.	Neurologist. 2007 May;13(3):133-9.	Przegląd niesystematyczny nieukierunkowany na ocenę bezpieczeństwa
143.	Legros B, Bazil CW.	Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study.	Sleep Med. 2003 Jan;4(1):51-5.	Badanie kohortowe; ocena wpływu LPP na przebieg snu
144.	Leppik I.E.	The role of lamotrigine in the treatment of epilepsy.	Neurology 1998; 51:4 (940-942).	Artykuł wstępny (<i>editorial</i>)
145.	Li LM, Russo M, O'Donoghue MF et al.	Allergic skin rash with lamotrigine and concomitant valproate therapy: evidence for an increased risk.	Arq Neuropsiquiatr. 1996 Mar;54(1):47-9.	Badanie retrospektywne; LTG w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
146.	Lorberg B, Youssef NA, Bhagwagar Z.	Lamotrigine-associated rash: to rechallenge or not to rechallenge?	Int J Neuropsychopharmacol. 2009 Mar;12(2):257-65.	Przegląd; ocena czynników prognostycznych wysypki o różnym nasileniu u leczonych LTG
147.	Luef G, Abraham I, Trinka E et al.	Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy.	Neurology 2001 Aug 14;57(3):565-6.	List do redakcji dot. badania Biton 2001
148.	Luef G, Rauchenzauner M, Waldmann M et al.	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment.	Epilepsy Res. 2009 Sep;86(1):42-7.	Badanie obserwacyjne; ocena występowania NAFLD, insulinooporności i profilu lipidowego u osób leczonych LPP
149.	Lukic S, Bjelakovic B, Spasic M.	Causal or casual association between lamotrigine and sudden unexpected death in females with epilepsy?	Epilepsia (2012) 53:4 (762-763).	List do redakcji

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
150.	Lukic S. Spasic M.	Lamotrigine monotherapy and time domain parameters of heart rate variability.	Journal of Neurology (2011) 258 SUPPL. 1 (S193).	Abstrakt konferencyjny
151.	Lynch C. Hepper P. Morrow J.	Effect of anti-epileptic drugs on fetal behavior.	Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition (2011) 96 SUPPL. 1 (Fa65).	Abstrakt konferencyjny
152.	Makus K.G. McCormick.	Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy.	J. Clinical Therapeutics (2007) 29:2 (334-341).	Badanie retrospektywne; ocena zmiany leczenia z oryginalnego na lek generyczny
153.	Manohar C, Avitsian R, Lozano S, Gonzalez-Martinez J, Cata JP.	The effect of antiepileptic drugs on coagulation and bleeding in the perioperative period of epilepsy surgery: the Cleveland Clinic experience.	J Clin Neurosci. 2011 Sep;18(9):1180-4.	Badanie retrospektywne; ocena wpływu LPP na parametry koagulacji podczas kraniotomii
154.	Mansur AT, Pekcan Yaşar S, Göktay F.	Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features.	Int J Dermatol. 2008 Nov;47(11):1184-9.	Badanie retrospektywne, seria przypadków; LPP podawane w różnych wskazaniach w tym w padaczkę oraz w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami
155.	Marson AG, Tudur-Smith C, Williamson PR.	Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study.	Lancet. 2007 Jul 28;370(9584): author reply 315-6.	List do redakcji dot. badania SANAD
156.	Martinez Ferri M. Pena Mayor P. Perez Lopez-Fraile I. et al.	Malformations and fetal death in the Spanish antiepileptic drug and pregnancy registry: Results at 6 years.	Neurologia (2009) 24:6 (360-365).	Publikacja w języku hiszpańskim
157.	Matsuo F.	Lamotrigine.	Epilepsia (1999) 40:SUPPL. 5 (S30-S36).	Przegląd niesystematyczny nieukierunkowany na ocenę bezpieczeństwa
158.	Mattson RH.	Comparing antiepileptic drugs.	Lancet. 1995 Feb 25;345(8948):467-8.	Komentarz
159.	Mauri Llerda JA, Tejero C, Mercadé JM et al.	Lamotrigine and epilepsy in the elderly: observational study of low-dose monotherapy.	Int J Clin Pract. 2005 Jun;59(6):651-4.	Badanie obserwacyjne; LTG w monoterapii lub terapii skojarzonej
160.	Mauri-Llerda J.A. Morales-Martinez M.D. Salas-Puig J.	A retrospective study of the effectiveness of lamotrigine in monotherapy for the treatment of epileptic seizures. The ERELMO study.	Revista de Neurologia (2008) 46:4 (197-202).	Publikacja w języku hiszpańskim
161.	Mayes BN.	Lamotrigine or gabapentin was better tolerated than carbamazepine in new-onset geriatric epilepsy.	ACP J Club. 2006 Jan-Feb;144(1):6.	Komentarz do badania Rowan 2005
162.	Mazurkiewicz-Będzińska M, Szmuda M et al.	Long-term efficacy of valproate versus lamotrigine in treatment of idiopathic generalized epilepsies in children and adolescents.	Seizure. 2010 Apr;19(3):195-7.	Badanie retrospektywne; LTG vs VPA, głównie dzieci z padaczką miokloniczną
163.	McDonnell GV, Morrow JI.	An audit of the new antiepileptic drugs in clinical neurological practice.	Seizure. 1996 Jun;5(2):127-30.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności nowych LPP (LTG vs VGB vs GBP) w padaczkę lekoopornej
164.	Meador K. Baker G. Browning N. et al.	Fetal antiepileptic drug and folate exposure: Cognitive outcomes at age 6 years.	Neurology 2012; 78:1 Meeting Abstract.	Abstrakt konferencyjny
165.	Mecarelli O, Pulitano P, Mingoia M, Ferretti G, Rossi M, Berloco PB, Muda AO.	Acute hepatitis associated with lamotrigine and managed with the molecular adsorbents recirculating system (Mars).	Epilepsia. 2005 Oct;46(10):1687-9.	Opis przypadku; LTG w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
166.	Mikkonen K. Tapanainen P. Pakarinen A.J et al.	Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy.	Epilepsia (2004) 45:7 (769-776).	Badanie kohortowe; ocena funkcji reprodukcyjnych endokrynych u mężczyzn z padaczką

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
167.	Mills JK, Lewis TG, Mughal K, Ali I, Ugur A, Whitehouse WP.	Retention rate of clobazam, topiramate and lamotrigine in children with intractable epilepsies at 1 year.	Seizure. 2011 Jun;20(5):402-5.	Badanie retrospektywne; LPP w terapii wspomagającej
168.	Mohanraj R, Brodie MJ.	Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy syndromes in a non-pediatric setting.	Acta Neurol Scand. 2007 Mar;115(3):204-8.	Badanie obserwacyjne kohortowe; ocena efektywności LPP
169.	Mohanraj R, Brodie MJ.	Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy.	Epilepsy Behav. 2005 May;6(3):382-7.	Badanie obserwacyjne kohortowe; ocena efektywności LPP
170.	Montouris G, Harden C, Albano J, Leppik I, Miller D.	Incidence of congenital malformations in infants born to patients with epilepsy: A comparison of pregnancy registries and cohort study data.	Neurology 2012; 78:1 Meeting Abstract.	Abstrakt konferencyjny
171.	Moon K.T.	What is the best treatment for childhood absence epilepsy?	American Family Physician (2011) 83:1 (81-82).	List, doniesienie o badaniu
172.	Morley A, Tighe MG, Delamont RS, Hooper R, and Binnie CD.	The effect of lamotrigine therapy on interictal epileptic discharges in sleep and sleep quality.	Journal of the Neurological Sciences 2001; 187 Suppl 1, S530-1.	Abstrakt konferencyjny
173.	Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, et al.	Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine.	Ann Neurol. 2008 Aug;64(2):200-11.	RCT; LTG vs VPA (w monoterapii lub terapii skojarzonej; nie wyodrębniono wyników dla monoterapii)
174.	Morrell MJ, Isojärvi J, Taylor AE et al.	Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy.	Epilepsy Res. 2003 May;54(2-3):189-99.	Badanie przekrojowe; LTG vs VPA; ocena zaburzeń endokrywnych i lipidowych oraz zaburzeń menstruacji
175.	Morris GL, Hammer AE, Kustra RP et al.	Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study.	Epilepsy Behav. 2004 Aug;5(4):509-12.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w leczeniu młodzieńczej padaczki mioklonicznej, u pacjentów z niepowodzeniem leczenia VPA
176.	Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P.	Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome.	New England journal of medicine 1997; 337:25, 1807-12.	RCT; LTG vs PLC w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
177.	Mullens EL.	Clinical experience with lamotrigine monotherapy in adults with newly diagnosed epilepsy: a review of published randomised clinical trials.	Clin Drug Investig. 1998;16(2):125-33.	Kumulacja wyników 3 RCT dla LTG w monoterapii (w tym LTG vs PHT i LTG vs CBZ)
178.	Muscas G.C, Severi S, Chiaramonti R. et al.	A survey of Lamotrigine treatment in epilepsy.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (1996) :95-96 (237-239).	Publikacja w języku włoskim
179.	Nejad SEM, Nikpour MRA, Rahim F et al.	A randomized open-label comparison of lamotrigine and valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy.	International Journal of Pharmacology 2009; 5: 5, 313-8.	RCT; LTG vs CBZ, dawka LTG początkowa (500 mg/dobę) i podtrzymująca (1500-2000 mg/dobę) znacznie wyższa niż ta w ChPL
180.	Neligan A, Renganathan R, Sweeney BJ.	Management of epilepsy in the community.	Ir Med J. 2006 Feb;99(2):52-4.	Badanie ankietowe wśród lekarzy
181.	Neligan A, Shorvon S.D.	Which should be the first-line drug for newly diagnosed epilepsy? Commentary on the SANAD study.	Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej (2008) 118:1-2 (11-13).	Komentarz do badania SANAD
182.	Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW et al.	The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jan;75(1):75-9.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności VPA vs LTG vs TPM (w monoterapii lub terapii skojarzonej)
183.	Oliveros-Juste A, Bertol V, Oliveros-Cid A. et al.	Therapeutic benefit of monotherapy with lamotrigine.	Revista de Neurologia (1999) 29:12 (1277-1284).	Publikacja w języku hiszpańskim

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
184.	Opeskin K, Burke MP, Cordner SM et al.	Comparison of antiepileptic drug levels in sudden unexpected deaths in epilepsy with deaths from other causes.	Epilepsia. 1999 Dec;40(12):1795-8.	Badanie retrospektywne; LTG w terapii skojarzonej
185.	Pack AM, Morrell MJ, Randall A et al.	Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy.	Neurology 2008 Apr 29;70(18):1586-93.	Badanie obserwacyjne; ocena gęstości mineralnej kości i biochemicznych markerów obrotu kostnego u kobiet leczonych LPP
186.	Page II R.L. O'Neil M.G. Yarbrough III D.R. Conradi S.	Fatal toxic epidermal necrolysis related to lamotrigine administration.	Pharmacotherapy (1998) 18:2 I (392-398).	Opis przypadku; LTG w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
187.	Panayiotopoulos C.P.	Evidence-based epileptology, randomized controlled trials, and SANAD: A critical clinical view.	Epilepsia (2007) 48:7 (1268-1274).	List do redakcji
188.	Panayiotopoulos CP.	Beneficial effect of relatively small doses of lamotrigine.	Epilepsia. 1999 Aug;40(8):1171-2.	List do redakcji
189.	Panayiotopoulos CP.	Efficacy of lamotrigine (LTG) monotherapy .	Epilepsia. 2000 Mar;41(3):357-9.	List do redakcji
190.	Panayiotopoulos CP.	Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study.	Lancet. 2007 Jul 28;370(9584):313-4.	List do redakcji
191.	Panayiotopoulos CP.	An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures.	Neurology 2000 Feb 8;54(3):777.	List do redakcji
192.	Parisi L. Roccella M. Vecchio A.	Lamotrigine in the therapy of partial epilepsy in evolutive age.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (1998) :102-103 (157-158).	Publikacja w języku włoskim
193.	Pelliccia A. Cerquiglini A. Conocchia L et al.	Efficacy and tolerability of lamotrigine in childhood epilepsies: Four years of experience.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (1997) :99 (135-136).	Publikacja w języku włoskim
194.	Pellock J. Carman W. Thyagarajan V. et al.	Determining antiepileptic drug efficacy in pediatric patients: Results from a systematic review of clinical trials in adults compared to children.	Neurology 2012; 78:1 Meeting Abstract.	Abstrakt konferencyjny
195.	Peltola J, Peltola M, Auvinen A, et al.	Retention rates of new antiepileptic drugs in localization-related epilepsy: a single-center study.	Acta Neurol Scand. 2009 Jan;119(1):55-60.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności nowych LPP głównie w terapii skojarzonej
196.	Pereira de Silva N, Piquioni P, Kochen S, Saidon P.	Risk factors associated with DRESS syndrome produced by aromatic and non-aromatic antiepileptic drugs.	Eur J Clin Pharmacol. 2011 May;67(5):463-70.	Badanie opisowe; LTG w terapii skojarzonej
197.	Perucca E, Alexandre V Jr, Tomson T.	Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study.	Lancet. 2007 Jul 28;370(9584):313.	List do redakcji
198.	Petrovska-Cvetkovska D. Nikodijevik D. Dolnec-Baneva N. et al.	Efficacy and tolerability of new versus old AEDs in elderly-patients with epilepsy.	Epilepsy and Behavior (2010) 17:4 (595).	Abstrakt konferencyjny
199.	Pisani F. Russo M. Trio R. et al.	Possible strong efficacy of Lamotrigine against seizures with fall.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (1993) :82-83 (55-56).	Publikacja w języku włoskim
200.	Placidi F, Diomedes M, Scalise A et al.	Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy.	Neurology 2000;54(5 Suppl 1):S25-32.	Przegląd; padaczka lekooporna; LTG w terapii wspomagającej
201.	Polselli GM, Pennisi EM, Figà Talamanca L, Roberti R, Garelli FF, Bandinelli PL.	Psychotic disorder after lamotrigine.	Ital J Neurol Sci. 1998 Apr;19(2):124-5.	List do redakcji, opis przypadku; LTG w terapii wspomagającej
202.	Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC et al.	Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy.	Arch Neurol. 2003 Aug;60(8):1100-5.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności różnych LPP w leczenie młodzieńczej padaczki mioklonicznej
203.	Prpic I. Boban M. Vlastic-Cicvaric I et al.	Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy [6].	Neurology 2007; 68:10 (797-798).	List do redakcji

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
204.	Pruna D. Minafra L. Serra D. et al.	Efficacy of Lamotrigine in infantile and childhood epilepsies.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (2001) :113-114 (237-238).	Publikacja w języku włoskim
205.	Rauchenzauner M. Griesmacher A. Tatarczyk T. et al.	Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children.	Developmental Medicine and Child Neurology (2010) 52:3 (283-288).	Badanie obserwacyjne; VPA vs inne LPP w tym LTG (bez wyodrębnienia wyników dla LTG)
206.	Reed RC, Giordano S.	Comparison of lamotrigine and valproate with respect to quality of life.	Epilepsy Behav. 2003 Feb;4(1):88-9; reply 89-90.	List do redakcji dot. badania Biton 2001 i odpowiedź autora na list
207.	Richens A.	Safety of lamotrigine.	Epilepsia. 1994;35 Suppl 5:S37-40.	Przegląd niesystematyczny dot. LTG w terapii skojarzonej lub monoterapii
208.	Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N et al.	The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy--an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study.	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2012 May 17.	RCT; LTG vs LEV
209.	Ruck J. Bauer J.	Pregnancy and epilepsy. Retrospective analysis of 118 patients.	Nervenarzt (2008) 79:6 (691-695).	Badanie obserwacyjne; LPP w tym LTG (bez wyodrębnienia wyników dla LTG)
210.	Ruggieri M, McShane MA.	Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study.	Arch Dis Child. 1998 Nov;79(5):423-6.	Badanie obserwacyjne; LPP w tym LTG (bez wyodrębnienia wyników dla LTG)
211.	Rytter E, Landmark CJ, Johannessen SI.	Antiepileptic drug treatment of children at a referral centre for epilepsy--does admission make a difference?	Seizure. 2009 Oct;18(8):573-9.	Badanie obserwacyjne; LPP w tym LTG (bez wyodrębnienia wyników dla LTG)
212.	Sabers A, Petrenaite V.	Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy.	Epilepsia. 2009 Sep;50(9):2163-6.	Badanie bez grupy kontrolnej; ocena efektywności LTG u kobiet w ciąży
213.	Sadler M.	Lamotrigine associated with insomnia.	Epilepsia. 1999 Mar;40(3):322-5.	Seria przypadków; LTG a zaburzenia snu
214.	Saetre E, Abdelnoor M, Amlie JP, et al.	Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine.	Epilepsia. 2009 Aug;50(8):1841-9.	Podgrupa badania Saetre 2007; ocena parametrów kardiologicznych
215.	Sander J.W.A.S. Patsalos P.N	An assessment of serum and red blood cell folate concentrations in patients with epilepsy on lamotrigine therapy.	Epilepsy Research (1992) 13:1 (89-92).	Seria przypadków; padaczka lekooporna, leczenie politerapią
216.	Sauve G. Bresson-Hadni S. Prost P. et al.	Acute hepatitis after lamotrigine administration.	Digestive Diseases and Sciences (2000) 45:9 (1874-1877).	Opis przypadku (pacjent leczony VPA, u którego wprowadzono LTG)
217.	Schapel G. Chadwick D.	A survey comparing lamotrigine and vigabatrin in everyday clinical practice.	Seizure (1996) 5:4 (267-270).	Badanie retrospektywne; LTG i VGB w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
218.	Schimschock J.R. Hammer A.E. Kustra R.P. et al.	Effects of lamotrigine monotherapy in patients with newly diagnosed juvenile myoclonic epilepsy: An open-label study.	Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental (2005) 66:3 (230-237).	Badanie bez grupy kontrolnej; ocena efektywności LTG w leczeniu młodzieńczej padaczki mioklonicznej
219.	Schlumberger E, Chavez F, Palacios et al.	Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy.	Epilepsia. 1994 Mar-Apr;35(2):359-67.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
220.	Schmitz B. Bergmann L.	The use of lamotrigine in female patients.	Nervenarzt (2007) 78:8 (912-922).	Badanie obserwacyjne, ocena efektywności LTG w monoterapii lub terapii skojarzonej
221.	Seo H.-J. Chiesa A. Lee S.-J. et al.	Safety and tolerability of lamotrigine: Results from 12 placebo-controlled clinical trials and clinical implications.	Neuropharmacology (2011) 34:1 (39-47).	Przegląd dotyczący LTG w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej
222.	Seo JG, Lee DI, Hwang YH et al.	Comparison of cognitive effects of lamotrigine and oxcarbazepine in epilepsy patients.	J Clin Neurol. 2007 Mar;3(1):31-7.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności LTG vs OXC

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
223.	Severi S, Muscas GC, Bianchi A et al.	Efficacy and safety of Lamotrigine monotherapy in partial epilepsy.	Bollettino Lega Italiana Contro L'Epilessia. 1994: 86-87, 149-151.	Publikacja w języku włoskim
224.	Severi S. Cantelmi T. Bianchi A. et al.	Efficacy and safety of Lamotrigine in patients with partial epilepsy: Preliminary data.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (1993) :82-83 (139-143).	Publikacja w języku włoskim
225.	Shawcross D, Knighton S, Bernal W et al.	Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study.	Lancet. 2007 Jul 28;370(9584):314-5.	List do redakcji dot. badania SANAD
226.	Shechter T, Shorer Z, Kramer U et al.	Adverse reactions of Topiramate and Lamotrigine in children.	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005 Mar;14(3):187-92.	Badanie przekrojowe; LTG vs TPM (w monoterapii lub terapii skojarzonej)
227.	Sheth RD, Hermann BP.	Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy.	Pediatr Neurol. 2007 Oct;37(4):250-4.	Badanie przekrojowe; ocena gęstości mineralnej kości u osób leczonych LTG
228.	Simister RJ, Sander JW, Koepf MJ.	Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability.	Epilepsy Behav. 2007 Mar;10(2):336-9.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności nowych LPP
229.	Sivkova SN, Mukhin Klu, Zaikova FM.	[Efficacy of treatment of focal forms of epilepsy in children with antiepileptic drugs of different generations].	Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova (2011) 111:6 (42-48).	Publikacja w języku rosyjskim
230.	Smith D, Chadwick D, Baker G et al.	Seizure severity and the quality of life.	Epilepsia 1993; 34: SUPPL. 5, S31-S35.	RCT <i>cross-over</i> ; LTG vs PLC w terapii skojarzonej
231.	Sokic D. Ristic A.J. Vojvodic N. Jankovic S. Sindjelic A.R.	Frequency, causes and phenomenology of late seizure recurrence in patients with juvenile myoclonic epilepsy after a long period of remission.	Seizure (2007) 16:6 (533-537).	Badanie retrospektywne; LPP w tym LTG, bez wyodrębnienia wyników dla LTG
232.	Sołowiej E, Sobaniec W, Kozik A, Ujma-Czapska B.	[The use of lamotrigine monotherapy in children with newly diagnosed partial epilepsy].	Neurol Neurochir Pol. 2000;34 Suppl 1:129-41.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w leczeniu napadów częściowych u dzieci
233.	Sondergaard Khinchi M. Nielsen K.A. Dahl M. Wolf P.	Lamotrigine therapeutic thresholds.	Seizure (2008) 17:5 (391-395).	Badanie obserwacyjne; ocena prognozy terapeutycznej u osób leczonych LTG
234.	Song C. Chen H. Wang X. Wang H. Wan Q.	The efficacy and tolerability of lamotrigine adjunctive/monotherapy in patients with partial seizures refractory to poly-AEDs.	Journal of Nanjing Medical University (2009) 23:5 (322-327).	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
235.	Staack A.M. Jürges U. Kurth C. et al.	Differential impact of monotherapies with carbamazepine, oxcarbazepine and lamotrigine on clinically relevant laboratory values.	Zeitschrift für Epileptologie (2007) 20:3 (135-142).	Badanie kohortowe; ocena wybranych parametrów laboratoryjnych u pacjentów leczonych LTG, CBZ lub OXC
236.	Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ et al.	Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin.	Epilepsia. 1999 May;40(5):601-7.	RCT; LEV vs PHT
237.	Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D et al.	Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy.	Epilepsia. 2001 Aug;42(8):1002-6.	Badanie obserwacyjne; ocena profilu hormonalnego u pacjentów leczonych LTG lub VPA
238.	Stettner M. Kramer G. Strauss A. et al.	Long-term antiepileptic treatment with histone deacetylase-inhibitors may reduce the risk of prostate cancer.	Journal of Neurology (2010) 257 SUPPL. 1 (S178).	Abstrakt konferencyjny
239.	Stewart J. Hughes E. Reynolds E.H.	Lamotrigine for generalised epilepsies [3].	Lancet (1992) 340:8829 (1223).	List; padaczka lekooporna
240.	Strupp M.	Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during the first trimester of pregnancy.	Journal of Neurology (2008) 255:6 (949).	Doniesienie o badaniu

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
241.	Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M et al.	Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine.	Acta Neurol Scand Suppl. 2010;(190):30-3.	Badanie obserwacyjne; ocena występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (tj. poziom cholesterolu, LDL, HDL, BMI, styl życia) u pacjentów leczonych LTG, CBZ lub LEV
242.	Svalheim S, Taubøll E, Luef G, et al.	Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults.	Epilepsy Behav. 2009 Oct;16(2):281-7.	Badanie obserwacyjne; ocena funkcji reprodukcyjnych i seksualnych u pacjentów leczonych LTG, CBZ lub LEV
243.	Thangaratinam S. Rikunenko R. Greenhill L. et al.	Optimal monitoring of anti epileptic drugs in pregnancy: Time for a randomised controlled trial?	Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition (2011) 96 SUPPL. 1 (Fa120).	Abstrakt konferencyjny
244.	Thome-Souza S. Valente K.D.	Valproate and lamotrigine in children and adolescents with drop attacks: Follow-up after the first year.	Epilepsia (2011) 52:11 (2139).	List do redakcji; padaczka lekooporna
245.	Tigaran S PC, Sidenius P et al.	Lamotrigine-induced rash--worth a rechallenge.	Acta Neurol Scand. 2005 Mar;111(3):191-4.	Badanie retrospektywne; ocena występowania wysypki u pacjentów leczonych LTG (w monoterapii lub terapii skojarzonej; bez wyodrębnienia wyników dla monoterapii)
246.	Timmings P.L. Richens A.	Lamotrigine in primary generalised epilepsy [15].	Lancet (1992) 339:8804 (1300-1301).	List do redakcji; padaczka lekooporna
247.	Toczko A, Mojs E.	[Effectiveness and tolerance of adjunctive treatment of lamotrigine and conversion to monotherapy in pediatric patients with epilepsy. Preliminary studies].	Neurol Neurochir Pol. 2000;34 Suppl 1:143-51.	Badanie bez grupy kontrolnej; LTG w terapii skojarzonej, następnie monoterapia LTG
248.	Trevathan E, Mullens EL, Manasco P.	Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome.	N Engl J Med. 1998 Sep 17;339(12):851-2.	List do redakcji; LTG w terapii wspomagającej (tzw. terapii <i>add-on</i>)
249.	Tsolaki M. Kourtis A. Divanoglou D. et al.	Monotherapy with lamotrigine in patients with Alzheimer's disease and seizures.	American Journal of Alzheimer's Disease (2000) 15:2 (74-79).	Badanie nierandomizowane; LPP w tym LTG w leczeniu pacjentów z padaczką i chorobą Alzheimera
250.	Uldall P.V. Zachariae C.O.C. Fogh K.	Antiepileptic treatment with lamotrigine (multiple letters).	Ugeskrift for Laeger (1999) 161:7 (973).	Publikacja w języku duńskim
251.	Unay B. Akin R. Sarici S.U. et al.	Evaluation of renal tubular function in children taking anti-epileptic treatment.	Nephrology (2006) 11:6 (485-488).	Badanie obserwacyjne; ocena czynności kanalików nerkowych u pacjentów leczonych VPA, CBZ, LTG lub VPA+CBZ
252.	Valencia I, Piñol-Ripoll G, Khurana DS, et al.	Efficacy and safety of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with epilepsy.	Eur J Paediatr Neurol. 2009 Mar;13(2):141-5.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności LTG
253.	Vanadia F. Geraci A. Trapolino E. et al.	Clinical experience with lamotrigine.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (1996) :95-96 (245-246).	Publikacja w języku włoskim
254.	Veggiotti P. Cieuta C. Rey E. Dulac O.	Lamotrigine in infantile spasms [27].	Lancet (1994) 344:8933 (1375-1376).	List do redakcji; LTG w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
255.	Virag L. Murgas M. Kuzelova M.	Safety profile of antiepileptic drugs and it's impact on quality of life in Slovak paediatric patients with epilepsy.	Pharmacy World and Science (2010) 32:5 (681-682).	Abstrakt konferencyjny
256.	Vitali M.R. Magioncalda G. Matricardi A.	Use of new antiepileptic drugs: Efficacy and tolerability.	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia (1998) :102-103 (163-164).	Publikacja w języku włoskim
257.	Viteri C, Codina M, Cobaleda S et al.	Quality of life and treatment satisfaction in Spanish epilepsy patients on monotherapy with lamotrigine or valproic acid.	Seizure. 2010 Sep;19(7):432-8.	Badanie obserwacyjne kohortowe; ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia u pacjentów leczonych LTG vs VPA
258.	Viteri C. Codina M. Cobaleda S. et al.	Validation of the Spanish version of the QOLIE-10 quality of life in epilepsy questionnaire.	Neurologia (2008) 23:3 (157-167).	Publikacja w języku hiszpańskim

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
259.	Wang DY, French JA, Glosser G et al.	Characteristics of patients initiated on the new antiepileptic drugs: a PADS study.	Epilepsy Behav. 2002 Oct;3(5):448-454.	Badanie obserwacyjne; ocena różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów leczonych różnymi LPP w tym LTG
260.	Wang XQ, Lang SY, Shi XB, et al.	Cross-reactivity of skin rashes with current antiepileptic drugs in Chinese population.	Seizure. 2010 Nov;19(9):562-6.	Badanie retrospektywne; ocena <i>cross-reactivity</i> (różne LPP) w populacji chińskiej
261.	Williamson PR, Smith CT, Sander JW et al.	Importance of competing risks in the analysis of anti-epileptic drug failure.	Trials. 2007 Mar 29;8:12-21.	Analiza wtórna danych z dostępnych baz
262.	Wong IC, Chadwick DW, Fenwick PB et al.	The long-term use of gabapentin, lamotrigine, and vigabatrin in patients with chronic epilepsy.	Epilepsia. 1999 Oct;40(10):1439-45.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności różnych LPP w przewlekłej padaczce
263.	Wong IC, Mawer GE, Sander JW, Lhatoo SD.	A pharmacoepidemiologic study of factors influencing the outcome of treatment with lamotrigine in chronic epilepsy.	Epilepsia. 2001 Oct;42(10):1354-8.	Badanie retrospektywne; ocena efektywności różnych LPP w przewlekłej padaczce
264.	Wong IC, Mawer GE, Sander JW.	Adverse event monitoring in lamotrigine patients: a pharmacoepidemiologic study in the United Kingdom.	Epilepsia. 2001 Feb;42(2):237-44.	Badanie retrospektywne; LTG vs GBP vs VGB
265.	Wong IC, Mawer GE, Sander JW.	Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash.	Ann Pharmacother. 1999 Oct;33(10):1037-42.	Badanie retrospektywne; LTG w terapii skojarzonej
266.	Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M.	Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies.	Seizure. 2008 Jul;17(5):405-21.	Przegląd; ocena LPP w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
267.	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 Sep;114(3):157-68.	Przegląd; ocena LPP w terapii wspomagającej (tzw. terapia <i>add-on</i>)
268.	Zelnik N, Isler N, Goez H. et al.	Vigabatrin, Lamotrigine, Topiramate and Serum Carnitine Levels.	Pediatric Neurology (2008) 39:1 (18-21).	Badanie obserwacyjne; ocena poziomu karnityny w surowicy krwi

16.8. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

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

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych w toku lub zakończonych, ale do tej pory nieopublikowanych oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo lamotryginy w ocenianym w niniejszej analizie wskazaniu ani w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov ani w rejestrze randomizowanych badań klinicznych ISRCTN Register. W rejestrze badań klinicznych prowadzonym przez firmę GSK również nie odnaleziono trwających randomizowanych badań klinicznych dla lamotryginy w ocenianym wskazaniu, natomiast odnaleziono 2zakończone badania RCT (SCAB4007, LAM40119), których wyniki nie zostały opublikowane do tej pory w postaci pełnego tekstu lub dla których nie udało się odnaleźć publikacji po przeprowadzeniu wyszukiwania w innych bazach informacji medycznej (rozdział 16.4). Wyniki tych badań zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Uwzględniono również dodatkowe wyniki raportowane w rejestrze GSK dla innych zakończonych badań RCT, które zostały opublikowane i włączone do niniejszej analizy.

16.9. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 107. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

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

16.10. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych

Tabela 108. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad

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

Tabela 109. Formularz ekstrakcji charakterystyki randomizowanych badań klinicznych

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

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

Tabela 110. Formularz ekstrakcji i podsumowania wyników dla parametrów dychotomicznych

Badanie	Definicja pkt. końcowego / Uwagi	Populacja	Wiek	Typ napadów	Okres interwencji	Grupa badana		Grupa kontrolna		Wart. p	RR / RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT / NNH [95%CI]
						n/N	%	n/N	%				
Punkt końcowy													

Tabela 111. Formularz prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych (bez metaanalizy)

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

Tabela 112. Formularz prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych (z wynikami metaanalizy)

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

Tabela 113. Formularz prezentacji wyników analizy w podgrupach

Kategoria	Podgrupa	Liczba badań	Liczba pacjentów w grupie badanej –n/N	Liczba pacjentów w grupie kontrolnej – n/N	RR/RB [95% CI]	Wartość p dla testu heterogeniczności

Tabela 114. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych (HR)

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

Tabela 115. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych (pozostałe miary statystyczne)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres interwencji	Grupa badana		Grupa kontrolna		p
			N	Miara	N	Miara	