



---

**Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira®  
(lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych  
lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z  
nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów**

**Przegląd systematyczny badań.**



Kraków, kwiecień 2013

---



**Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

05-152 Czosnów k/W-wy, Polska

**Adres korespondencyjny**

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

os. Mozarta 1/29; 31-232 Kraków

e-mail: [centrumhta@centrumhta.com](mailto:centrumhta@centrumhta.com);

telefon: 0 607 345 792

**Wkład pracy**

[Redacted text block]

**Konflikt interesów**

**Opracowanie finansowane przez Adamed Sp. z o.o.**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	6
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	8
Kluczowe informacje z analizy klinicznej.....	9
Streszczenie .....	11
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej .....	20
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej .....	21
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej .....	21
2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych .....	22
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	23
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego .....	24
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	26
2.6. Selekcja informacji.....	26
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych .....	27
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	29
2.9. Synteza danych .....	30
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	34
4. Przegląd medycznych baz danych .....	36
4.1. Wstęp .....	36
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych .....	36
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT i non-RCT) włączonych do analizy klinicznej .....	40
5. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką .....	42
5.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką względem: karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) oraz kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy – porównanie bezpośrednie, pośrednie.....	42
5.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny), karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) i kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby.....	42
6. Badanie kliniczne dotyczące biorównoważności lewetyracetamu podawanego w formie roztworu doustnego oraz w postaci tabletek .....	44
7. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką .....	47
7.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym i o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie .....	47
7.1.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie (badania randomizowane).....	47

7.1.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie (badanie bez randomizacji, obserwacyjne).....	72
7.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.....	75
7.2.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie, pośrednie .....	75
7.2.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) lub walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby .....	76
7.3. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką .....	76
7.3.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie, pośrednie .....	76
7.3.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) lub kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby .....	77
7.4. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką .....	78
7.4.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie, pośrednie .....	78
7.4.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) lub kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby .....	78
7.5. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką .....	79
7.5.1. Analiza skuteczności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką .....	81
7.5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką .....	86
8. Badania o niższej wiarygodności .....	89
9. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	90
9.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych .....	90
9.2. Inne doniesienia naukowe (artykuły przeglądowe i badania kliniczne dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu) .....	95
9.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa .....	110
10. Opracowania (badania) wtórne.....	112
10.1. Wstęp .....	112
10.2. Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych.....	112

11. Dyskusja .....	114
12. Ograniczenia analizy klinicznej .....	123
13. Wnioski końcowe .....	128
14. Bibliografia .....	131
15. Spis tabel i schematów .....	139
16. Aneks.....	146
16.1. Przegląd medycznych baz danych .....	146
16.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej .....	171
16.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych.....	173
16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy i/lub porównania pośredniego ...	197
16.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej (ang. <i>critical appraisal</i> ) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.....	211
16.6. Badania nieopublikowane .....	223
16.7. Opracowania (badania) wtórne .....	224
16.8. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali <i>Jadad</i> .....	242
16.9. Ocena włączonych badań klinicznych (non-RCT) w skali NOS.....	243
16.10. Analiza wyników w skali GRADE .....	244
16.11. Tabele pomocnicze .....	250

## Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUS	ang. <i>Area Under Curve</i> ; Pole pod krzywą
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
b.d.	Brak danych
BDI-2	ang. <i>Beck Depression Inventory-2</i> ; Skala pomiaru nasilenia depresji
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNV	ang. <i>Contingent Negative Variation</i> ; Fala mózgową tzw. fala oczekiwania
COSTART	ang. <i>Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms</i> ; Słownik terminologii medycznej
CRD	ang. <i>Center of Reviews and Dissemination</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych, ekonomicznych oraz ocen technologii medycznych
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Elektroencefalogram
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Słownik haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EpiTrack	Test zdolności poznawczych
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5D</i> ; Kwestionariusz oceniający stan zdrowia
ERP	ang. <i>Event Related Potential</i> ; Potencjał wywołany zdarzeniem
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Agencja do Spraw Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAS	ang. <i>Hospital Anxiety Scale</i> ; Skala oceny nasilenia lęku
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Iloraz hazardów, hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ILAE	ang. <i>International League Against Epilepsy</i> ; Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny.
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention-to-Treat</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KESS	ang. <i>Korean version of the Epworth Sleepiness Scale</i> ; Kwestionariusz oceny jakości snu - koreańska wersja skali oceny senności Epworth
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
NHS3	ang. <i>National Hospital Seizure Severity Scale</i> ; Skala nasilenia napadów padaczkowych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej
NIHR HTA	ang. <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment</i> ; Narodowy Instytut Badania Zdrowia Ocena Technologii Medycznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu, w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala Newcastle-Ottawa
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	ang. <i>P value</i> ; Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome, study</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik, badanie
PNS	ang. <i>Portland Neurotoxicity Scale</i> ; Skala oceny neurotoksyczności leczenia
PPA/PP	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza według protokołu, analiza obejmująca tylko chorych, którzy zakończyli badanie według wcześniej ustalonego protokołu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSQI	ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> ; Kwestionariusz oceny jakości snu
QOLIE-31	ang. <i>Quality of Life in Epilepsy</i> ; Kwestionariusz pozwalający na ocenę jakości życia pacjentów cierpiących na padaczkę
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
REM	ang. <i>Rapid Eye Movement</i> ; Fazy snu – faza szybkich ruchów gałek ocznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SUDEP	ang. <i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> ; Nagły zgon z powodu padaczki
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej).
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	Versus
VLMT	ang. <i>Verbal Learning and Memory Test</i> ; Test oceny pamięci epizodycznej
WASO	ang. <i>Wake time After Sleep Onset</i> ; Czas trwania czuwania wraconego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

### Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [191]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.



## Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.
- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [189], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [190] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [191].
- III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina stosowanych w analizowanym wskazaniu.
- IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i **ostatecznie uwzględniono** w niniejszej analizie: 7 randomizowanych (RCT) badań klinicznych [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [15]-[19], [20]-[24], 1 badanie RCT dotyczące biorównoważności (roztwór doustny vs tabletki) [1]-[2], 1 nierandomizowane (obserwacyjne) badanie kliniczne [12], 4 nieopublikowane badania kliniczne (będące w toku) [32]-[35], 53 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa opisane w referencjach [36]-[89] oraz 33 opracowania (badania) wtórne opisane w referencjach [90]-[128], uwzględniające m.in. zastosowanie lewetyracetamu oraz jego komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w analizowanym wskazaniu.
- V. Ze względu na brak badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) nie było możliwe porównanie bezpośrednie lub pośrednie lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w analizowanym wskazaniu. Z tego powodu uwzględniono badanie RCT, które wykazało biorównoważność lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego (750 mg) i w formie tabletek (750 mg) [1]-[2]. Wykazanie biorównoważności obu form lewetyracetamu umożliwiło włączenie do niniejszego opracowania badań klinicznych bezpośrednio porównujących lewetyracetam w postaci tabletek z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w formie tabletek w analizowanym wskazaniu.
- VI. **Wyniki bezpośredniego porównania lewetyracetamu (tabletki) z karbamazepiną** (o standardowym lub kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu; tabletki) [3]-[7], [8]-[9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24], [12] oraz **lewetyracetamu (tabletki) z lamotryginą** (tabletki) [13]-[14], [15]-[19] **wskazują, że jest on statystycznie i klinicznie porównywalnie ( $p > 0,05$ ) skuteczny w zakresie redukcji napadów padaczkowych i bezpieczny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką**. Nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) pozwalających na przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) z pozostałymi wybranymi komparatorami (kwas walproinowy [o standardowym uwalnianiu], walproinian sodu [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu [o przedłużonym uwalnianiu]) w analizowanym wskazaniu. Niemożliwe okazało się również przedstawienie zestawienia danych lewetyracetamu oraz wybranych komparatorów (z którymi nie przeprowadzono porównania) względem naturalnego przebiegu choroby, ze względu na brak badań klinicznych. Zatem, porównanie efektywności klinicznej (bezpośrednie, pośrednie lub w postaci zestawienia danych) lewetyracetamu i kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) jest na chwilę obecną niemożliwe.

Należy jednak zaznaczyć, że w ramach niniejszej analizy został spełniony wymóg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, który mówi o konieczności przeprowadzenia w ramach przeglądu porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [191].

- VII. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [36]-[89] potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) stosowanego w analizowanym wskazaniu.
- VIII. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [90]-[128] są zgodne z wnioskami wypływającymi z niniejszej analizy w odniesieniu do efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) stosowanego w analizowanym wskazaniu.
- IX. Podsumowując, **lewetyracetam (tabletki) jest istotnie statystycznie i klinicznie podobnie skuteczny oraz bezpieczny w porównaniu do karbamazepiny** (o standardowym lub kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu; tabletki) i **lamotryginy** (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Ponadto, lewetyracetam w postaci tabletek jest na chwilę obecną (marzec 2013) finansowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu [218]. Ze względu na wykazaną klinicznie biorównoważność lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletek można stwierdzić, że **lewetyracetam w formie roztworu doustnego jest wartościową opcją terapeutyczną (o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrym profilu bezpieczeństwa) z powodu łatwości i wygody dawkowania (zwłaszcza w niskich dawkach) oraz przyjmowania leku np. w populacji osób z problemami z przełykaniem.**

## Streszczenie

### **Cel analizy klinicznej:**

ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w porównaniu do wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [189], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [190] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [191],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności (jeśli były dostępne),
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), *NOS* (badania obserwacyjne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą) pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego z wybranymi komparatorami (karbamazepina [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], kwas walproinowy [o standardowym uwalnianiu], walproinian sodu [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu [o przedłużonym uwalnianiu], lamotrygina) w analizowanym wskazaniu.

### **Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono:**

- **1 randomizowane (RCT) badanie kliniczne** potwierdzające biorównoważność lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego (750 mg) i w formie tabletek (750 mg) [1]-[2],
- **7 randomizowanych (RCT) badań klinicznych** umożliwiających bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej - lewetyracetamu (tabletki) z komparatorem/ refundowaną technologią opcjonalną: karbamazepiną (o standardowym lub kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu; tabletki) – 6 badań RCT [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24], lamotryginą (tabletki) – 2 badania RCT [13]-[14], [15]-[19] (w badaniu [13]-[14] lewetyracetam porównywano z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu oraz z lamotryginą) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie lewetyracetamu z komparatorami/ refundowanymi technologiami opcjonalnymi - kwas walproinowy [o standardowym uwalnianiu], walproinian sodu [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu [o przedłużonym uwalnianiu]),

- **1 nierandomizowane (non-RCT, obserwacyjne) badanie kliniczne** umożliwiające:
  - bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej - lewetyracetamu (tabletki) z komparatorem/ refundowaną technologią opcjonalną - karbamazepiną (o standardowym lub kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu; tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [12],
- **4 badania nieopublikowane** (w toku) z zastosowaniem lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) w analizowanym wskazaniu [32]-[35],
- **54 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa** (charakterystyki produktu leczniczego, raporty o działaniach niepożądanych, komunikaty, badania kliniczne i opracowania (badania) wtórne) dotyczące profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) i innych leków przeciwpadaczkowych w analizowanym wskazaniu opisane w referencjach [36]-[89],
- **33 opracowania (badania) wtórne** (raporty HTA, przeglądy systematyczne, meta-analizy, analizy zbiorcze) uwzględniające lewetyracetam oraz jego komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w analizowanym wskazaniu opisane w referencjach [90]-[128].

### **Wyniki:**

#### Lewetyracetam (roztwór doustny) vs wybrane komparatory (refundowane technologie opcjonalne) – porównanie bezpośrednie/ pośrednie/ z naturalnym przebiegiem choroby

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie lub przedstawienie zestawienia danych z naturalnym przebiegiem choroby lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego z wybranymi komparatorami: karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina, w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

#### Lewetyracetam roztwór doustny vs lewetyracetam tabletki – porównanie biorównoważności

Ze względu na brak badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) z zastosowaniem lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o uwzględnieniu również badań z zastosowaniem lewetyracetamu w formie tabletek. W badaniu RCT [1]-[2] z udziałem zdrowych ochotników **wykazano biorównoważność lewetyracetamu w postaci 10% roztworu doustnego (750 mg) oraz w formie tabletek (750 mg)**. Ponadto, **lewetyracetam w postaci 10% roztworu doustnego był równie dobrze tolerowany, jak w formie tabletek, i dlatego stanowi wartościową alternatywę dla tabletek**, zwłaszcza w populacji pacjentów stosujących lek w niskich dawkach poniżej 250 mg (najniższa dostępna moc tabletek) oraz w populacji pacjentów niebędących w stanie połknąć tabletki [36], [37]. Dawka lewetyracetamu zastosowana w badaniu dotyczącym biorównoważności była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vetira® [36].

#### Lewetyracetam (tabletki) vs wybrane komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie/ pośrednie/ z naturalnym przebiegiem choroby

W wyniku wyszukiwania w medycznych bazach danych odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] oraz 1 nierandomizowane (obserwacyjne) badanie kliniczne [12], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z karbamazepiną (o standardowym i/lub przedłużonym uwalnianiu) w formie tabletek oraz 2 randomizowane badania kliniczne [13]-[14], [15]-[19], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z lamotryginą w formie tabletek (w badaniu [13]-[14] lewetyracetam porównywano z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu oraz z lamotryginą) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) bezpośrednio porównujących zastosowanie lewetyracetamu z: kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu), walproinianem sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) - w badaniu [20]-[24] uwzględniono pacjentów z napadami uogólnionymi (nieodpowiadającymi analizowanemu wskazaniu), kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w analizowanym wskazaniu. Z tego względu podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy lewetyracetamem i jego komparatorami poprzez wspólny komparator – karbamazepinę, ponieważ tylko badania z jej zastosowaniem spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy (dotyczące populacji, wskazania, wiarygodności publikacji). Z powodu istotnej heterogeniczności odnalezionych badań klinicznych nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między lewetyracetamem [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] i jego komparatorami: kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu) [25]-[27], walproinianem sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) [31], kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) [28]-[29], [30], poprzez karbamazepinę w analizowanym wskazaniu (szczegóły Aneks do niniejszego opracowania rozdz. 16.4.). Niemożliwe było również zestawienie wyników badań z zastosowaniem lewetyracetamu i jego komparatorów, ponieważ nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych i/lub badań o niższej wiarygodności z grupą) bezpośrednio porównujących zastosowanie lewetyracetamu z naturalnym przebiegiem choroby w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Zatem, porównanie efektywności klinicznej (bezpośrednie, pośrednie lub w postaci zestawienia danych) lewetyracetamu i kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) jest na chwilę obecną niemożliwe. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach niniejszej analizy został spełniony wymóg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, który mówi o konieczności przeprowadzenia w ramach przeglądu porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [191].

Lewetyracetam (tabletki) vs karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu; tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie

W wyniku wyszukiwania w medycznych bazach danych odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] oraz 1 nierandomizowane (obserwacyjne) badanie kliniczne [12], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z karbamazepiną (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w formie tabletek w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Ze względu na istotną heterogeniczność odnalezionych badań klinicznych nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników uwzględnionych badań RCT [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] (szczegóły Aneks do niniejszego opracowania rozdz. 16.4.). Zastosowane w ramach uwzględnionych badań klinicznych dawki lewetyracetamu (500 – 3 000 mg/dobę) były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dopuszczalnych dobowych dawek leku zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vetira® [36], podobnie było w przypadku zastosowanych dawek karbamazepiny (200 – 1 200 mg/dobę), odpowiadały one zaleceniom zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tegretrol® [204] (karbamazepina o kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu) oraz Amizepin PPH® [205] (karbamazepina o standardowym uwalnianiu).

*Skuteczność kliniczna*

Lewetyracetam w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 400 mg/dobę (istniała możliwość zwiększenia dawki)

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między grupą badaną leczoną lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę w zakresie następujących punktów końcowych:**

- bezwzględnej różnicy w odsetku pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy [3],
- odsetku pacjentów wolnych od napadów padaczkowych ogółem oraz w populacjach pacjentów, u których odnotowano co najmniej 2 oraz co najmniej 3 napady padaczkowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją do badania w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy [3],

- odsetku pacjentów wolnych od napadów padaczkowych leczonych lewetyracetamem w dawkach: 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę lub 3000 mg/dobę lub karbamazepiną w dawkach: 400 mg/dobę, 800 mg/dobę lub 1200 mg/dobę, w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy [3],
- odsetku pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia i udziału w badaniu leczonych lewetyracetamem w dawkach: 1000 mg/dobę 2000 mg/dobę lub 3000 mg/dobę lub karbamazepiną w dawkach: 400 mg/dobę, 800 mg/dobę lub 1200 mg/dobę, w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy [3],
- odsetku pacjentów, u których zwiększono dawki leków ze względu na dalsze występowanie napadów padaczkowych w okresie obserwacji 6 miesięcy: lewetyracetam w dawce 2000 mg/dobę lub karbamazepina w dawce 800 mg/dobę oraz w okresie obserwacji 12 miesięcy: lewetyracetam w dawkach: 1000 mg/dobę lub 2000 mg/dobę lub karbamazepina w dawkach 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę [3],
- odsetku pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy [3],
- ocenie nasilenia napadów padaczkowych w skali NHS3, ocenie nasilenia lęku w skali HAS, ocenie nasilenia depresji w skali BDI-2, wskaźniku jakości snu PSQI, ocenie nasilenia bezsenności w skali KESS, czasie trwania snu, czasie do zaśnięcia, czasie do wystąpienia fazy REM snu, wydajności snu, czasie trwania czuwania wtrąconego, czasie trwania fazy N1, N2 i N3 snu, czasie trwania fazy REM snu, wskaźnika wybudzeń w okresie 4-6 tygodni obserwacji [8].

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** większy odsetek pacjentów zrezygnował z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. **W grupie badanej leczonej lewetyracetamem w dawce 1 000 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę w dawce 400 mg/dobę istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** większy odsetek pacjentów miał zwiększoną dawkę leku ze względu na dalsze występowanie napadów padaczkowych w okresie obserwacji 6 miesięcy [3].

Lewetyracetam w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 600 mg/dobę (istniała możliwość zwiększenia dawki)

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą badaną lezoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę** w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- czasu do rezygnacji z leczenia i udziału w badaniu ogółem, w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi i w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi uogólnionymi w ciągu 12 miesięcy obserwacji [20],
- czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego ogółem i w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi uogólnionymi w ciągu 12 miesięcy obserwacji [20],
- odsetka pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu ogółem oraz w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi w okresie 6 i 12 miesięcy obserwacji (estymatory Kaplan-Meier'a) [20],
- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych ogółem w okresie 6 i 12 miesięcy obserwacji i w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi w okresie 6 miesięcy obserwacji (estymatory Kaplan-Meier'a) [20],
- wpływu leczenia na jakość życia pacjentów i stan zdrowia w okresie 6 miesięcy obserwacji [20],
- ryzyka rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu (ogółem) w okresie 6 miesięcy obserwacji [20].

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):**

- szybciej wystąpił pierwszy napad padaczkowy w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi 12 miesięcy [20],
- mniejszy odsetek pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi pozostał wolny od napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy obserwacji [20],
- większy odsetek pacjentów zrezygnował z udziału w leczeniu i badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 12 miesięcy obserwacji [20].

Lewetyracetam w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 800 mg/dobę (istniała możliwość zwiększenia dawki)

Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu byli wolni od napadów padaczkowych w 12. tygodniu leczenia [9].

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic między grupą badaną leczoną lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej karbamazepiną, w odniesieniu do:**

- amplitudy i latencji fali P300 oraz amplitudy fali CNV po 12 i 24 tygodniach obserwacji [10],
- zmian w wynikach testów neuropsychologicznych sprzed leczenia i po 12 i 24 tygodniach leczenia [9], [10].

**Istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszy odsetek pacjentów z grupy badanej leczonej lewetyracetamem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę, zrezygnował z udziału w badaniu w ciągu 24 tygodni obserwacji [10].**

Lewetyracetam w zakresie dawek 500 - 3 000 mg/dobę vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu w zakresie dawek 50 - 300 mg/dobę

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki):**

- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większy** odsetek pacjentów ukończył leczenie i udział w badaniu,
- ocena jakości życia była **istotnie statystycznie ( $p>0,05$ ) lepsza** w zakresie oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych, poziomu energii/ jej braku, zdolności poznawczych oraz ogólnej oceny,
- ogólna ocena w skali PNS okazała się **istotnie statystycznie ( $p>0,05$ ) gorsza**.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic między grupą badaną leczoną lewetyracetamem (tabletki) i grupą kontrolną otrzymującą lamotryginę (tabletki) w zakresie:**

- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych do w okresie do 30. tygodnia i w okresie całego trwania badania (58 tygodni),
- oceny jakości życia mierzonej: ogólną oceną jakości życia, samopoczuciem, efektami leczenia, funkcjonowaniem społecznym i oceną zdrowia,
- oceny zdolności poznawczych w skali PNS, zdolności somato-motorycznych,
- oceny zdolności poznawczych w teście EpiTrack,
- w odsetku pacjentów, u których nie stwierdzono zmian w zdolnościach poznawczych lub uległy one poprawie lub pogorszeniu,

w okresie obserwacji wynoszącym 58 tygodni [14].

W badaniu obserwacyjnym [12] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem (średnia dawka 1311 mg/dobę) i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę (średnia dawka 789 mg/dobę) w odniesieniu do:**

- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych,
- poprawy wyników w teście EpiTrack, zdolności uczenia się, funkcjonowania pamięci, ogólnego stanu zdrowia, jakości życia, codziennej aktywności,
- pogorszenia zdolności uczenia się, funkcjonowania pamięci, ogólnego stanu zdrowia, jakości życia, zdolności poznawczych w ocenie samych pacjentów.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę istotnie statystycznie ( $p>0,05$ ):**

- mniejszy odsetek pacjentów doświadczył pogorszenia wyników w teście EpiTrack, zdolności poznawczych w ocenie lekarza oraz aktywności w ocenie pacjentów
- większy odsetek pacjentów osiągnął poprawę zdolności poznawczych w ocenie lekarza oraz w ocenie samych pacjentów, w okresie 6 miesięcy obserwacji.



### *Profil bezpieczeństwa*

Lewetyracetam w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu w zakładanej dawce 400 mg/dobę (istniała możliwość zwiększenia dawki)

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic między grupą badaną leczoną lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę w zakresie:**

- najczęściej występujących działań niepożądanych: bólu głowy, zmęczenia, senności, zawrotów głowy, zapalenia nosogardzieli, grypy, biegunki, nudności, zawrotów głowy typu błędnikowego, wzrostu masy ciała,
- wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu: zawrotów głowy typu błędnikowego, nudności, osłabienia, zmęczenia, ataksji, zawrotów głowy, senności, agresji, niepokoju, depresji, wysypki,

w okresie obserwacji 12 miesięcy [3].

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ):**

- mniejszy odsetek pacjentów doświadczył bólu pleców,
- większy odsetek pacjentów doświadczył depresji i bezsenności,

w okresie obserwacji 12 miesięcy [3].

Lewetyracetam w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 600 mg/dobę (istniała możliwość zwiększenia dawki)

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę w odniesieniu do ryzyka:**

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego,
- wystąpienia działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienia poważnego (ang. *severe*) działania niepożądanego,
- wystąpienia zgonu,
- najczęściej występujących ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych: konwulsji, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych,
- najczęściej występujących działań niepożądanych: bólu głowy, zmęczenia, zawrotów głowy, senności, wzrostu masy ciała, nudności, depresji, zawrotów głowy typu błędnikowego, zapalenia nosogardzieli, biegunki, utraty masy ciała, drżenia, łysienia,

w okresie obserwacji 12 miesięcy [20].

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ):**

- mniejszy odsetek pacjentów doświadczył wysypki (jedno z najczęściej występujących działań niepożądanych),
- większy odsetek pacjentów doświadczył ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych,

w okresie obserwacji 12 miesięcy [20].

Lewetyracetam w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 800 mg/dobę (istniała możliwość zwiększenia dawki)

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w ciągu 24 tygodni obserwacji [10]. Działania niepożądane odnotowane w trakcie badań były łagodne lub umiarkowane w nasileniu [3], [20].**



Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Lewetyracetam w zakresie dawek 500 - 3 000 mg/dobę vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu w zakresie dawek 50 - 300 mg/dobę

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki):**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: zapań, zmęczenia, wzrostu stężenia gamma-glutamylotransferazy,
- **nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poszczególnych działań niepożądanych (biegunki, suchości w ustach, nudności, wymiotów, zaburzeń chodu, zapalenia oskrzeli, zapalenia nosogardzieli, zakażenia dróg moczowych, upadku, bólu stawów, bólu pleców, bólu mięśni, bólu kończyn, drgawek, zawrotów głowy, padaczki, napadów padaczkowych typu *grand mal*, bólu głowy, zaburzeń pamięci, drżenia, zaburzeń snu, depresji, kaszlu, świądu, wysypki),
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia niewydolności nerek, w okresie obserwacji wynoszącym 58 tygodni [14].

W randomizowanym badaniu [8] i w obserwacyjnym badaniu [12] nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanych leków: lewetyracetamu i karbamazepiny.

Lewetyracetam (tabletki) vs lamotrygina (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie

W wyniku wyszukiwania w medycznych bazach danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne [13]-[14], [15]-[19], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z lamotryginą w formie tabletek w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Ze względu na istotną heterogeniczność odnalezionych badań nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników uwzględnionych badań RCT [13]-[14], [15]-[19] (szczegóły Aneks do niniejszego opracowania rozdz. 16.4.). Zastosowane w ramach uwzględnionych badań klinicznych dawki lewetyracetamu (50 – 3 000 mg/dobę) były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dopuszczalnych dobowych dawek leku zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vetira® [36], podobnie było w przypadku zastosowanych dawek lamotryginy (50 – 300 mg/dobę), które odpowiadały zaleceniom zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Epitrigine® [210] (lamotrygina).

*Skuteczność kliniczna*

Lewetyracetam w zakładanej dawce 2 000 mg/dobę vs lamotrygina w zakładanej dawce 200 mg/dobę

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między grupą badaną lewetyracetamem (tabletki) i grupą kontrolną otrzymującą lamotryginę (tabletki) w zakresie:**

- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia, w okresie 16 ostatnich tygodni leczenia i w całym okresie leczenia (26 tygodni),
- odsetka pacjentów, którzy ukończyli udział w leczeniu,
- jakości życia,

w okresie 26 tygodni obserwacji [15].

Lewetyracetam w dawce 500 - 3 000 mg/dobę vs lamotrygina w dawce 50 - 300 mg/dobę

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki), ocena jakości życia była istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) lepsza** w zakresie oceny leku związanego z występowaniem napadów padaczkowych i zdolności poznawczych.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między grupą badaną lewetyracetamem (tabletki) i grupą kontrolną otrzymującą lamotryginę (tabletki) w zakresie:**

- odsetka pacjentów, którzy ukończyli udział w leczeniu,
- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie do 30. i do 58. tygodnia leczenia,
- średniego odsetka pacjentów, którzy kontynuowali leczenie,

- oceny jakości życia mierzonej: ogólną oceną jakości życia, samopoczuciem, poziomem energii/ jej braku, efektami leczenia, funkcjonowaniem społecznym, ogólną oceną i oceną zdrowia,
  - oceny zdolności poznawczych w skali PNS, zdolności somato-motorycznych, ogólnej oceny w skali PNS,
  - oceny zdolności poznawczych w teście EpiTrack.
  - odsetku pacjentów, u których nie stwierdzono zmian w zdolnościach poznawczych lub uległy one poprawie lub pogorszeniu,
- w okresie 58 tygodni obserwacji [14].

#### *Profil bezpieczeństwa*

##### Lewetyracetam w dawce 2 000 mg/dobę vs lamotrygina w dawce 200 mg/dobę

#### **W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki):**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: wysypki i nudności,
- **nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** w odniesieniu do ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych działań niepożądanych: bólu głowy, zawrotów głowy typu błędnikowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zaburzeń snu, depresji, osłabienia, biegunki,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: zmęczenia, agresji, drżenia, w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni. Oceniono również, że większość ciężkich działań niepożądanych nie była związana z zastosowanym leczeniem [15].

##### Lewetyracetam w dawce 500 - 3 000 mg/dobę vs lamotrygina w dawce 50 - 300 mg/dobę

#### **W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki):**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: suchości w ustach, zapalenia oskrzeli, upadków, bólu mięśni, napadów padaczkowych typu *grand mal*, napadów padaczkowych częściowych,
- **nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poszczególnych działań niepożądanych: zapaść, biegunki, nudności, wymiotów, zmęczenia, zaburzeń chodu, zakażenia dróg moczowych, wzrostu stężenia gamma-glutamylotransferazy, bólu stawów, bólu pleców, bólu kończyn, drgawek, zawrotów głowy, padaczki, bólu głowy, zaburzeń pamięci, drżenia, zaburzeń snu, depresji, niewydolności nerek, kaszlu, świądu, wysypki,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia zapalenia nosogardzieli, w okresie obserwacji wynoszącym 58 tygodni [14].

#### *Badania o niższej wiarygodności*

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych o niższej wiarygodności (obserwacyjnych bez grupy kontrolnej lub opisów przypadków) z zastosowaniem lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) w analizowanym wskazaniu.

#### *Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa*

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [36]-[89] potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) i innych leków przeciwpadaczkowych przez pacjentów w analizowanym wskazaniu. Zalecane jest jednak zachowanie ostrożności w stosowaniu lewetyracetamu, ponieważ jak każdy lek może wywoływać działania niepożądane zwłaszcza, gdy jest stosowany niezgodnie z zaleceniami.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



#### Opracowania (badania) wtórne

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [90]-[128] są zgodne z wnioskami wyciągniętymi w ramach niniejszej analizy w zakresie efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) stosowanego w analizowanym wskazaniu oraz jego porównywalnej efektywności klinicznej względem innych leków przeciwpadaczkowych. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, które zostały zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych.

#### Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

**Lewetyracetam (tabletki) jest istotnie statystycznie i klinicznie podobnie skuteczny oraz bezpieczny w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym lub kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu; tabletki), jak i lamotryginy (tabletki) w dawkach dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjentów w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Ponadto, lewetyracetam w postaci tabletek jest na chwilę obecną (marzec 2013) finansowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu [218]. Ze względu na wykazaną klinicznie biorównoważność lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletek można stwierdzić, że lewetyracetam w formie roztworu doustnego jest wartościową opcją terapeutyczną (o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrym profilu bezpieczeństwa) z powodu łatwości i wygody dawkowania (zwłaszcza w niskich dawkach) oraz przyjmowania leku np. w populacji osób z problemami z przelknięciem. Zatem korzyści z zastosowania lewetyracetamu przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.**

---

## **1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej**

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira<sup>®</sup> (lewetyracetam, roztwór doustny) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do: karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy.

## 2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [189], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [190] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [191].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,

- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [189] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* - dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w

innych bazach w dniach 8.01.-25.03.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 8.01.-25.03.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

#### **2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*):
  - dorośli i młodzież od 16. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką (w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) - stosowanie produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny),
- (C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*):
  - karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką,
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) - efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: redukcją częstości napadów padaczkowych, odpowiedzią na leczenie [definiowaną jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej], odsetkiem pacjentów wolnych od napadów padaczkowych [brak napadów padaczkowych], ukończeniem udziału w badaniu [wskaźnik retencji], niepowodzeniem leczenia [rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia], rezygnacji z udziału w badaniu z badania z powodu



braku skuteczności leczenia, czasem do rezygnacji z udziału w badaniu [niepowodzenie w leczeniu], czasem do rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, czasem do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego [czasem remisji napadów padaczkowych], odsetkiem dni wolnych od napadów padaczkowych, ryzykiem wystąpienia zgonu (w tym ryzykiem wystąpienia nagłego zgonu z powodu padaczki - ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*; SUDEP), jakością życia, ogólną oceną stanu zdrowia, oceną zdolności poznawczych i motorycznych, oceną jakości snu i stanu emocjonalnego, zmianą nasilenia napadów padaczkowych) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych [ogółem, ciężkich, poważnych], działań niepożądanych [związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem),

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: dorośli i młodzież od 16. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką (w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) do analizy planowano włączyć badania bezpośrednio porównujące zastosowanie lewetyracetamu z komparatorem wspólnym dla badań z podawaniem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) lewetyracetamu z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) uwzględniono badania umożliwiające porównanie lewetyracetamu i wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) z naturalnym przebiegiem choroby (rozumianym np. jako podanie placebo),

- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

## 2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*<sup>®</sup>.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła

się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego, jak i pośredniego przeprowadzone zostanie zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) w analizowanym wskazaniu. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranego komparatora, zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby, rozumianego w tym przypadku jako podanie placebo. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [191].

## **2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych**

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub

krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne). W analizie uwzględniono badania, w których analizowana technologia wnioskowana stosowana była w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [189].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* [193] oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [189]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

## 2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez trzech analityków (S.Ł., R.S., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

### 1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*)).

## 2. Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy ( $n$ ) oraz całkowitą liczebność grupy ( $N$ ) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia ( $SD$ ) lub błędu standardowego ( $SE$ ) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego ( $HR$ ) wraz z podaniem przedziału ufności (95%  $CI$ ) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. Synteza danych

### 2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*,  $RB$ ) i 95% przedziału ufności (95%  $CI$ , ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego –  $NNT$  (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub  $NNH$  (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości  $p$ . Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*,  $RR$ ) i 95% przedziału ufności (95%  $CI$ , ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego –  $NNT$  (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub  $NNH$  (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95%  $CI$ ) oraz wartości  $p$  [192].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) w przypadku meta-analazy wyników lub wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) w przypadku wystąpienia wyniku w pojedynczym badaniu z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/MD/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

### **2.9.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)**

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów,
- zbliżonego okresu badania klinicznego,



- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz komparatora (technologii opcjonalnej), punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą ang. *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą ang. *fixed effects*.

### 2.9.3. Porównanie pośrednie

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*), posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora **według Buchera** [211]-[217].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności porównania pośredniego, większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy o tym, że wyniki takiego porównania w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej interwencji medycznych [211]-[217].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych, dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C, odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Należy pamiętać, że wynik ten może być traktowany jako istotny, jeśli zachowane zostaną podobne kryteria włączania pacjentów do badania, podobne okresy obserwacji,



jak również podobny schemat podawania leków.

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą odwróconej wariancji efektów stałych, metodą efektów losowych DerSimonian i Laird lub metodą efektów stałych porównującą ilorazy szans obliczane metodą Peto. Metodę porównania pośredniego dobrano w zależności od wartości współczynnika *Cochrane*  $\chi^2$  i statystyki  $I^2$ .

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

### 3. Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie padaczki) pod względem informacji m.in. z zakresu: patomechanizmu, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatorów oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnych sposobów postępowania (komparatorów) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [194].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów PICO.

**(P) Populacja pacjentów (ang. *population*):**

- dorośli i młodzież od 16. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką (w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych) zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania analizowanego produktu leczniczego [36].

**(I) Interwencja wnioskowana (ang. *intervention*):** stosowanie produktu leczniczego Vetira<sup>®</sup> (lewetyracetam, roztwór doustny); informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Vetira<sup>®</sup> (lewetyracetam, roztwór doustny) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania oraz w rozdziale z dodatkową oceną profilu bezpieczeństwa (opis działań niepożądanych).

**(C) Komparatory (ang. *comparison*) – refundowane technologie opcjonalne:** karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina.

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (lewetyracetam, roztwór doustny), a wybranym komparatorem przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako np. podanie placebo). Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [191].

**(O) Punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
  - redukcja częstości napadów padaczkowych,
  - odpowiedź na leczenie (definiowana jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej),
  - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (brak napadów padaczkowych),
  - odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu (wskaźnik retencji),
  - niepowodzenie leczenia (rezygnacja pacjentów z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych i/lub braku skuteczności leczenia),
  - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia,
  - czas do rezygnacji z udziału w badaniu (niepowodzenie w leczeniu),
  - czas do rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego (czas trwania remisji napadów padaczkowych),
  - odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych,
  - ryzyko wystąpienia zgonu (w tym ryzyko wystąpienia nagłego zgonu z powodu padaczki - ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*; SUDEP),
  - jakość życia,
  - ogólna ocena stanu zdrowia,
  - ocena zdolności poznawczych i motorycznych,
  - ocena jakości snu i stanu emocjonalnego,
  - zmiana nasilenia napadów padaczkowych,
- profil bezpieczeństwa:
  - ryzyko wystąpienia poszczególnych (ogółem, ciężkich, poważnych) działań niepożądanych (związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem),
  - ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
  - ryzyko zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - zmian parametrów laboratoryjnych i zmian w elektrokardiogramie.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 4. Przegląd medycznych baz danych

### 4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

### 4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych (jak również badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci roztworu doustnego względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do: karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginą.

Ze względu na brak możliwości porównania lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w analizowanym wskazaniu (z powodu braku badań klinicznych możliwych do wykorzystania w ramach porównania bezpośredniego i pośredniego), zdecydowano o uwzględnieniu badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w formie tabletek. Z tej przyczyny w niniejszym opracowaniu uwzględniono badanie kliniczne dotyczące biorównoważności lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego (750 mg) i tabletek (750 mg) [1]-[2].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono opublikowane, badania kliniczne, porównujące bezpośrednio:

- lewetyracetam w postaci tabletek względem karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w formie tabletek – 4 randomizowane badania kliniczne [3]-[7], [8], [9]-[10], [11]; dodatkowo w analizie uwzględniono również 1 nierandomizowane badanie kliniczne

(obserwacyjne) z grupą kontrolną [12], w celu uzupełnienia wyników pochodzących z badań o najwyższej wiarygodności – badań RCT), w którym porównywano zastosowanie lewetyracetamu z karbamazepiną o standardowym uwalnianiu,

- lewetyracetam w postaci tabletek względem karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w formie tabletek i względem walproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu w postaci tabletek – 1 randomizowane badanie kliniczne [20]-[24],
- lewetyracetam w postaci tabletek względem karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu w formie tabletek i względem lamotryginy w postaci tabletek – 1 randomizowane badanie kliniczne [13]-[14],
- lewetyracetam w postaci tabletek względem lamotryginy w postaci tabletek – 1 randomizowane badanie kliniczne [15]-[19],

w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących lewetyracetam z kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu), walproinianem sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) [populacja pacjentów w badaniu [20]-[24] nie odpowiadała wskazaniu, ponieważ dotyczyła pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi], kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w analizowanym wskazaniu, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – karbamazepinę, ponieważ jedynie badania z jej zastosowaniem odpowiadały założeniom niniejszej analizy w zakresie charakterystyki populacji i wiarygodności uzyskanych wyników. W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono wiarygodne, opublikowane, randomizowane badania kliniczne, potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z lewetyracetamem, porównujące bezpośrednio:

- kwas walproinowy o standardowym uwalnianiu w postaci tabletek względem karbamazepiny o standardowym uwalnianiu w formie tabletek – 1 badanie [25]-[27],
- kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu w postaci tabletek względem karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w formie tabletek – 2 badania [28]-[29], [30],
- walproinian sodu o standardowym uwalnianiu w postaci tabletek względem karbamazepiny o standardowym uwalnianiu w formie tabletek – 1 badanie [31].

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego – Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) [36] i Kepra® (lewetyracetam, roztwór doustny) [37] odnalezionych na stronach URPL ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)) oraz 2 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu [38], [39],
- streszczenia EPAR (ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla ogółu społeczeństwa [40] odnalezionego na stronach Europejskiej Agencji ds.

Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*);

- Charakterystyki Produktu Leczniczego – Keppra® (lewetyracetam, roztwór doustny) [44] odnalezioną na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) oraz 3 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu [41], [42], [43],
- raportu dotyczącego występowania działań niepożądanych w trakcie terapii lewetyracetamem odnalezionego na stronach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) [45].

Natomiast, na stronach *Health Canada* (<http://www.hc-sc.gc.ca>) i *Thompson Micromedex*® ([www.micromedex.com](http://www.micromedex.com)) nie zidentyfikowano raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zastosowania lewetyracetamu. Uwzględniono również 22 badania kliniczne opisane w 23 referencjach [46]-[68] oraz 21 opracowań (badań) wtórnych opisanych w referencjach [69]-[89] dotyczących profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu (i innych leków przeciwpadaczkowych) w analizowanym wskazaniu.

Ponadto, odnaleziono 33 opracowania (badania) wtórne [90]-[128], w tym: 7 raportów HTA opisanych w 8 referencjach [91]-[97], 24 przeglądy systematyczne opisane w 29 referencjach [98]-[126], 1 meta-analizę [127] i 1 analizę zbiorczą [128], dotyczące efektywności klinicznej lewetyracetamu stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego w leczeniu padaczki. Przeszukiwanie oparto o następujące słowa kluczowe: „*Vetira OR levetiracetam OR lewetyracetam AND epilepsy*”. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania) odnaleziono łącznie 4 badania kliniczne [32]-[35]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu. Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

W zidentyfikowanych badaniach klinicznych stosowano dawki analizowanych leków zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych: Vetira® (lewetyracetam) [36] i jego komparatorów: Tegretol® [204] (karbamazepina o kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu) oraz Amizepin PPH® [205] (karbamazepina o standardowym uwalnianiu) i Epirigine® (lamotrygina) [210].

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie z diagramami PRISMA).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania.

**Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.**

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator (technologia opcjonalna)	Populacja	Zastosowane badania [nr ref.]
<b>Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne</b>	Lewetyracetam (roztwór doustny) vs postacie płynne następujących leków: karbamazepina o standardowym lub kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu; kwas walproinowy o standardowym uwalnianiu; walproinian sodu o standardowym lub przedłużonym uwalnianiu; kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, lamotrygina	bezpośrednie	-	Monoterapia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką	Brak badań klinicznych.
		pośrednie	-		
	Lewetyracetam (roztwór doustny) vs naturalny przebieg choroby	bezpośrednie	-		Brak badań klinicznych (z tego względu nie zestawiono wyników badań z zastosowaniem komparatorów z naturalnym przebiegiem choroby).
	Lewetyracetam roztwór doustny (750 mg) vs lewetyracetam tabletki (750 mg)	bezpośrednie	-	Zdrowi ochotnicy	[1]-[2]
	Lewetyracetam (tabletki) vs karbamazepina (o standardowym lub kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu; tabletki)	bezpośrednie	-	Monoterapia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką	[3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24]
	Lewetyracetam (tabletki) vs lamotrygina (tabletki)	bezpośrednie	-		[13]-[14], [15]-[19]
	Lewetyracetam (tabletki) vs kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu; tabletki)	bezpośrednie	-		-
		pośrednie	karbamazepina		[3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] vs [25]-[27] Ostatecznie brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.
	Lewetyracetam (tabletki) vs walproinian sodu (o standardowym lub przedłużonym uwalnianiu; tabletki)	bezpośrednie	-		-
		pośrednie	karbamazepina		[3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] vs [31] Ostatecznie brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.
	Lewetyracetam (tabletki) vs kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu; tabletki)	bezpośrednie	-		-
	pośrednie	karbamazepina	[3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] vs [28]-[30] Ostatecznie brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.		
Lewetyracetam (tabletki) vs naturalny przebieg choroby	bezpośrednie	-			Brak badań klinicznych (z tego względu nie zestawiono wyników badań z zastosowaniem komparatorów z naturalnym przebiegiem choroby).

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT i non-RCT) włączonych do analizy klinicznej



<b>Nierandomizowane badania kliniczne – badania pierwotne</b>	Lewetyracetam (tabletki) vs karbamazepina (o standardowym uwalnianiu; tabletki)	bezpośrednie	-		[12]
<b>Badania nieopublikowane</b>	Lewetyracetam (roztwór doustny)	-	-	Monoterapia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką	[32]-[35]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>	Lewetyracetam (roztwór doustny lub tabletki)	-	-		ChPL [36]-[37], EPAR [40], FDA [41]-[44], URPL [38]-[39], Lareb [45], badania kliniczne [46]-[68], opracowania (badania) wtórne [69]-[89]
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>	Lewetyracetam (roztwór doustny lub tabletki)	-	-		7 raportów HTA [90]-[97], 48 przeglądów systematycznych [98]-[125], 1 meta-analiza [127] i 1 analiza zbiorcza [128]

#### 4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT i non-RCT) włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka badań klinicznych ostatecznie włączonych i wykorzystanych w analizie znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.**

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
<b>Randomizowane badanie kliniczne: lewetyracetam 10% roztwór doustny (750 mg) vs lewetyracetam tabletki (750 mg) – badanie biorównoważności</b>							
[1] Coupez 2003 [2] Coupez 2004	IIA	2003*	2/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	UCB Pharma Sa, Braine-I'Allend, Belgia	Brak danych	Tak
<b>Randomizowane badanie kliniczne: lewetyracetam (tabletki) vs karbamazepina (o kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu; tabletki)</b>							
[3] Brodie 2007 [4] Brodie 2006 [5] NCT00150735 [6] NCT00150787 [7] Korabathina 2007	IIA	2002-2005	5/5	85 ośrodków w 12 krajach europejskich i w Republice Południowej Afryki	UCB SA	Non-inferiority	Tak
[8] Cho 2011	IIA	2011*	2/5	1 ośrodek w Korei	Keimyung University Dongsan Medical Center, UCB Korea	Superiority	Tak
[9] Specchio 2009 [10] Guido 2007	IIA	2007 i 2009*	2/5	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Tak^
[11] Ramsay 2007**	IIA	2007*	4/5	4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	Brak danych	Brak danych	Tak^
<b>Randomizowane badanie kliniczne: lewetyracetam (tabletki) vs karbamazepina (o kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu) vs walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu; tabletki)</b>							
[20] Trinka 2012 [23] Pohlmann-Eden 2008	IIA	2005-2007	3/5	269 ośrodków w 23 krajach europejskich i w Australii	UCB Pharma SA	Superiority	Tak



Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
[24] Trinka 2009 [21]-[22] NCT00175903							
<b>Randomizowane badanie kliniczne: lewetyracetam (tabletki) vs lamotrygina (tabletki) vs karbamazepina (o przedłużonym uwalnianiu; tabletki)</b>							
[13] Werhahn 2012 [14] NCT00438451	IIA	2007-2011	3/5	43 ośrodki w Niemczech, Austrii, Szwajcarii	Johannes Gutenberg University Mainz, Germany UCB Pharma GmbH	Brak danych	Tak^^
<b>Randomizowane badanie kliniczne: lewetyracetam (tabletki) vs lamotrygina (tabletki)</b>							
[15] Rosenow 2012; [16] Rosenow 2009; [17] Rosenow 2008; [18] Karakizlis 2007; [19] NCT00242606	IIA	2005-2007	3/5	Wieloośrodkowe (brak danych ile ośrodków)	Philipps University Marburg, Germany, UCB Pharma	Superiority	Tak
<b>Nierandomizowane badanie kliniczne: lewetyracetam (tabletki) vs karbamazepina (o standardowym uwalnianiu; tabletki)</b>							
[12] Helmstaedter 2010	IIIA	2010*	Wiarygodne	Wieloośrodkowe (brak danych ile ośrodków)	UCB GmbH, Niemcy	Non-inferiority	Tak

\* data publikacji wyników badania (brak danych dotyczących czasu trwania badania). ^ badanie opublikowane tylko w formie doniesienia konferencyjnego/ abstraktu/ posteru. \*\* w badaniu Ramsay 2007 brak danych o sposobie uwalniania karbamazepiny. Ocena wiarygodności w skali *Jadad* dotyczy randomizowanych badań klinicznych; ocena wiarygodności w skali *NOS* dotyczy nierandomizowanych badań klinicznych. ^^ opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji oraz kryteriami włączenia i wykluczenia uczestników z poszczególnych badań znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania.

5.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką względem karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) oraz kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy – porównanie bezpośrednie, pośrednie



5.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny), karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) oraz kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy, w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby

## **5. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką**

### **5.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką względem: karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) oraz kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy – porównanie bezpośrednie, pośrednie**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie bezpośrednich, jak i pośrednich porównań zastosowania lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) i kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy, w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.

### **5.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (roztwór doustny), karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) i kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby**

Podczas przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) z zastosowaniem lewetyracetamu w postaci

roztworu doustnego w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby (rozumianego np. jako podanie placebo) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Z tego też względu niemożliwe jest przedstawienie zestawienia wyników badań dotyczących zastosowania lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego oraz wybranych komparatorów (karbamazepina o standardowym i przedłużonym uwalnianiu, kwas walproinowy o standardowym uwalnianiu, walproinianu sodu o standardowym i przedłużonym uwalnianiu, kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina względem naturalnego przebiegu choroby.

## **6. Badanie kliniczne dotyczące biorównoważności lewetyracetamu podawanego w formie roztworu doustnego oraz w postaci tabletek**

Ze względu na brak badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego w analizowanym wskazaniu, uwzględniono również badania z zastosowaniem lewetyracetamu w formie tabletek w celu wykazania efektywności klinicznej leku (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa). W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania klinicznego, którego celem było wykazanie biorównoważności lewetyracetamu podawanego w postaci roztworu doustnego oraz tabletek.

W trakcie przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne oceniające biorównoważność lewetyracetamu podawanego w postaci 10% roztworu doustnego (750 mg) z tabletkami (750 mg) w populacji zdrowych ochotników [1]-[2] ([1] Coupez et al. 2003, [2] Coupez et al. 2004). Badanie zostało przedstawione w formie pełnotekstowej publikacji [1] oraz doniesienia konferencyjnego [2]. Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [1].

W badaniu [1]-[2] oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej: ocena właściwości farmakokinetycznych oraz biorównoważności lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletki,
- z zakresu profilu bezpieczeństwa: odsetek poszczególnych działań niepożądanych.

Stężenie lewetyracetamu oceniono w próbkach krwi pobranych w: 10., 20., 30., 45., 60., 75. minucie oraz w 2., 3., 6., 9., 12., 24., 36. godzinie od przyjęcia pojedynczej dawki leku. Badanie prowadzono w układzie naprzemiennym, dlatego każdy uczestnik przyjął pojedynczą dawkę lewetyracetamu w postaci 10% roztworu doustnego (750 mg) lub tabletki (750 mg) pierwszego oraz ósmego dnia trwania badania [1]. Dawka lewetyracetamu zastosowana w badaniu była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vetira<sup>®</sup>, ponieważ maksymalna dawka leku u osób dorosłych wynosi 3 000 mg/dobę [36].

Wyniki podano dla populacji ITT (brak definicji), obejmującej uczestników poddanych randomizacji, którzy ukończyli dwa etapy badania (przyjęli roztwór doustny i tabletkę). Okres obserwacji w badaniu wyniósł około 36 godzin po każdej podanej dawce leku [1].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



### Właściwości farmakokinetyczne

**Tabela 3. Wyniki porównania właściwości farmakokinetycznych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem podawanym w postaci roztworu doustnego w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lewetyracetam w formie tabletki w populacji zdrowych ochotników (populacja ITT, okres obserwacji 36 godzin) [1].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam Roztwór doustny N=24 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Lewetyracetam Tabletka N=24 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
AUC (µg x h/ mL) <sup>^^</sup>	201,7 ± 33,6	204,7 ± 33,6	-3,0 [-22,01; 16,01]	>0,05	-
AUC <sub>(0-t)</sub> (µg x h/ mL) <sup>^^^</sup>	193,0 ± 35,3	195,2 ± 35,0	-2,2 [-22,09; 17,69]	>0,05	-
Maksymalne stężenie leku w osoczu krwi (µg/mL)	21,1 ± 4,0	20,3 ± 3,9	0,8 [-1,44; 3,04]	>0,05	-
Średni czas pozostawania leku w organizmie (h)	10,3 ± 1,20	10,6 ± 1,46	-0,3 [-1,06; 0,46]	>0,05	-
Stała tempa końcowej fazy eliminacji leku z organizmu (1/h)	0,0955 ± 0,0119	0,0953 ± 0,0135	0,0002 [-0,0070; 0,0074]	>0,05	-
Okres półtrwania leku (h)	7,4 ± 0,87	7,4 ± 1,02	0,0 [-0,54; 0,54]	>0,05	-
Pozorny klirens osoczkowy znormalizowany względem masy ciała (mL/min/kg)	0,86 ± 0,14	0,85 ± 0,15	0,01 [-0,07; 0,09]	>0,05	-
Pozorna objętość dystrybucji znormalizowana względem masy ciała (L/kg)	0,54 ± 0,08	0,54 ± 0,08	0,00 [-0,05; 0,05]	>0,05	-
Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam Roztwór doustny N=24 [mediana (zakres)]	Grupa kontrolna Lewetyracetam Tabletka N=24 [mediana (zakres)]	MD [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu krwi (h)	0,50 (0,33; 1,50)	0,75 (0,50; 2,00)	-	-	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. \*\* brak możliwości przeprowadzenia obliczeń. ^^ AUC (ang. *Area Under Curve*) – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do nieskończoności. ^^ AUC<sub>(0-t)</sub> - pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do ostatniego pomiaru stężenia.

Porównanie nie wykazało klinicznie i statystycznie istotnych ( $p > 0,05$ ) różnic we właściwościach farmakokinetycznych lewetyracetamu podanego w postaci roztworu doustnego oraz w formie tabletki w populacji uczestników biorących udział w badaniu (tabela powyżej). Dodatkowo, przeprowadzono analizę wyników z uwzględnieniem płci uczestników badania. Drobne różnice we właściwościach farmakokinetycznych lewetyracetamu wykryte między płciami wynikały z różnic w masie ciała oraz wzroście kobiet i mężczyzn [1].

### Profil bezpieczeństwa

**Tabela 4. Wyniki porównania profilu bezpieczeństwa w grupie badanej leczonej lewetyracetamem podawanym w postaci roztworu doustnego w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lewetyracetam w formie tabletki w populacji zdrowych ochotników (populacja ITT, okres obserwacji 36 godzin) [1].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam Roztwór doustny N=24 [n (%)]	Grupa kontrolna Lewetyracetam Tabletka N=24 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
Działania niepożądane (ogółem)	5 (20,8)	4 (16,7)	1,25 [0,41; 3,90]	>0,05	-
Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ogółem)	5* (20,8)	2* (8,3)	2,50 [0,62; 10,53]	>0,05	-
Zawroty głowy	3 (12,5*)	2 (8,3*)	1,50 [0,32; 7,08]	>0,05	-
Senność	2 (8,3*)	0 (0*)	Peto OR=7,72 [0,47; 127,14]	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniku przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem w postaci roztworu doustnego oraz grupą kontrolną leczoną lewetyracetamem w formie tabletki w zakresie: działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ogółem), zawrotów głowy i senności.

Lewetyracetam w obu postaciach (roztwór doustny vs tabletki) był dobrze tolerowany przez uczestników badania. Raportowane działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych, badaniach lekarskich i neurologicznych oraz w EKG w obu porównywanych grupach [1].

### **Podsumowanie**

Lewetyracetam w postaci 10% roztworu doustnego (750 mg) jest biorównoważną oraz dobrze tolerowaną alternatywą tabletek (750 mg), zwłaszcza u pacjentów mających problemy z przełykaniem.

## **7. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką**

### **7.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym i o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie lewetyracetamu (w tabletkach) względem karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu: [3]-[7] ([3] Brodie et al. 2007, [4] Brodie et al. 2006, [5] NCT00150735, [6] NCT00150787, [7] Korabathina et al. 2007), [8] (Cho et al. 2011), [9]-[10] ([9] Specchio et al. 2009, [10] Guido et al. 2007), [11] (Ramsay et al. 2007; brak informacji o postaci leku), [13]-[14] ([13] Werhahn et al. 2012, [14] NCT00438451), [20]-[24] ([20] Trinka et al. 2012, [24] Trinka et al. 2009, [23] Pohlmann-Eden et al. 2008, [21]-[22] NCT00175903) oraz o 1 nierandomizowane badani kliniczne (badanie obserwacyjne), w którym bezpośrednio porównywano lewetyracetam z karbamazepiną o standardowym uwalnianiu [12] (Helmstaedter et al. 2010) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.

#### **7.1.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie (badania randomizowane)**

Badanie [3]-[7] przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [3], w doniesieniu konferencyjnym [4] oraz w 2 protokołach badania odnalezionych na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [5], [6] i w opracowaniu wtórnym [7]. Badanie [8] opisano w pełnotekstowej publikacji, natomiast badania [9]-[10] i [11] przedstawiono jedynie w formie doniesień konferencyjnych. Badanie [13]-[14] przedstawiono w postaci doniesienia konferencyjnego [13] i na stronie rejestru badań klinicznych [14]. Badanie [20]-[24] przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [20], 2 doniesieniach konferencyjnych [23], [24] oraz w 2 protokołach badania odnalezionych na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [21], [22]. Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych oraz danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie można ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacjach pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych [3], [8], [20], i jedynie w przypadku badań [9]-[10], [11], [13]-[14] w oparciu o doniesienia

konferencyjne lub dane z rejestru (z uwagi na fakt, iż w tym przypadku nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowych).

W badaniu [3]-[7] oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej: odsetek pacjentów z populacji PP wolnych od napadów padaczkowych przez co najmniej 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej ocenianej dawki leku (główny punkt końcowy), odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 12 miesięcy, odsetek pacjentów wolnych o napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy w zależności od dawki leku, wpływ częstości napadów padaczkowych z okresu sprzed rozpoczęcia leczenia na odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 miesięcy, czas do rezygnacji z udziału w badaniu, odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu (dodatkowe punkty końcowe),
- z zakresu profilu bezpieczeństwa - odsetek: poszczególnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu [3]-[7] podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku oraz dla populacji PP zdefiniowanej jako pacjenci z populacji ITT, którzy nie naruszyli poważnie protokołu badania, w sposób który mógłby wpłynąć na zmienne dotyczące skuteczności leczenia w okresie trwania badania. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla tej populacji ITT. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 55 tygodni (2 tygodnie fazy zwiększania dawki leków, 1 tydzień fazy stabilizacji dawki leków, 26 tygodni fazy oceny efektywności klinicznej leczenia, 26 tygodni fazy leczenia podtrzymującego). Zastosowane w badaniu dawki leków wyniosły odpowiednio: lewetyracetam w zakresie dawek 1 000 – 3 000 mg/dobę i karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakresie dawek 400 – 1 200 mg/dobę. [3]. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Vetira® (lewetyracetam) [36], Tegretol® [204] (karbamazepina o kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu).

W badaniu [20]-[24] porównywano bezpośrednio efektywność kliniczną lewetyracetamu względem karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu oraz walproinianu sodu o przedłużonym działaniu. W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki dotyczące porównania lewetyracetamu względem karbamazepiny. W badaniu [20]-[24] oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej: czas do wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu (główny punkt końcowy), czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w 6. i 12. miesiącu trwania badania, odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w 6. i 12. miesiącu trwania badania, ocena wpływu leczenia na jakość życia i stan zdrowia (dodatkowe punkty końcowe),



- z zakresu profilu bezpieczeństwa - odsetek: poszczególnych działań niepożądanych, o działaniach niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, poważnych (ang. *severe*) działań niepożądanych, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Czas do wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu oceniano jako czas od dnia randomizacji do badania do następnego dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku, pacjent sam mógł wycofać zgodę na udział w badaniu lub mógł zostać wycofany z badania na podstawie decyzji badacza. Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego mierzono od dnia randomizacji do badania. Jakość życia oceniano w oparciu o kwestionariusz QOLIE-31 (ang. *Patient Quality of Life Inventory in Epilepsy-31*), a stan zdrowia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ang. *EuroQol-5D*). Poważne (ang. *severe*) działania niepożądane zdefiniowano jako działania niepożądane wpływające na zdolność do pracy i codzienną aktywność pacjentów i o określonych klinicznych konsekwencjach, ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane objęły działania niepożądane zagrażające życiu, prowadzące do zgonu, wymagające hospitalizacji lub prowadzące do trwałego lub istotnego upośledzenia [20].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu [20]-[24] podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, a wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 52 tygodnie (2 tygodnie fazy zwiększania dawki leków i 50 tygodni fazy leczenia podtrzymującego). Zastosowane w badaniu dawki leków wyniosły odpowiednio: lewetyracetam w zakresie dawek 1 000 – 3 000 mg/dobę i karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakresie dawek 400 – 1 600 mg/dobę [20]. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Vetira® (lewetyracetam) [36], Tegretol® [204] (karbamazepina o kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu).

W badaniu [8] oceniano następujące punkty końcowe: czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas trwania snu (główne punkty końcowe), subiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu, obiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu czas do wystąpienia fazy REM (ang. *Rapid Eye Movement*) snu, % czas trwania poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń, czas trwania czuwania wtrąconego (ang. *Wake time After Sleep Onset; WASO*), ocena wpływu leczenia na jakość życia (dodatkowe punkty końcowe).

Obiektywną ocenę wpływu leczenia na jakość snu prowadzono za pomocą całonocnych badań polisomnograficznych przed i po zakończeniu trwania leczenia (po 4-6 tygodniach). Po badaniach polisomnograficznych oceniano jakość snu za pomocą kwestionariuszy: kwestionariusza jakości snu Pittsburgh (ang. *Pittsburg Sleep Quality Index; PSQI*), koreańskiej wersji skali oceny senności Epworth (ang. *Korean version of the Epworth Sleepiness Scale; KESS*), skali nasilenia depresji Beck'a (ang.

*Beck's depression inventory-2; BDI-2*), skali nasilenia lęku (ang. *Hospital Anxiety Scale; HAS*) oraz skali nasilenia napadów padaczkowych (ang. *National Hospital Seizure Severity Scale; NHS3*) [8].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu [8] podano dla populacji PP zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy ukończyli udział w badaniu. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 4-6 tygodni (w publikacji brak informacji czy był podział na fazy). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. Zastosowane w badaniu dawki leków wyniosły odpowiednio: lewetyracetam w dawce 1 000 mg/dobę i karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w dawce 400 mg/dobę [8]. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Vetira® (lewetyracetam) [36], Tegretol® [204] (karbamazepina o kontrolowanym/przedłużonym uwalnianiu). Ograniczeniem badania [8] jest uwzględnienie pacjentów w wieku 15 lat, jednak średnia wieku (grupa badana leczona lewetyracetamem: 31,44 lat vs grupa kontrolna leczona karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu: 29,80 lat) wskazuje, że stanowili oni niewielki odsetek.

Badanie [9]-[10] przedstawiono jedynie w oparciu o doniesienia konferencyjne, dlatego zawiera niewiele danych i wyników. Oceniano w nim wpływ krótkotrwałego leczenia na funkcje poznawcze pacjentów oraz aktywność elektryczną mózgu wywołaną bodźcem i mierzoną za pomocą amplitudy i latencji fali mózgowej P300 oraz fali oczekiwania (ang. *Contingent Negative Variation; CNV*), która jest jedną ze składowych potencjału wywołanego zdarzeniem (ang. *Event Related Potential; ERP*). Wyniki podano dla populacji PP (brak szczegółowej definicji), czyli pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 24 tygodnie (15 dni fazy zwiększania dawki leków, 22 tygodnie leczenia podtrzymującego). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa stosowanych leków [9]-[10]. Zastosowane w badaniu dawki leków wyniosły odpowiednio: lewetyracetam w dawce 1 000 mg/dobę i karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w dawce 800 mg/dobę [10]. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Vetira® (lewetyracetam) [36], Tegretol® [204] (karbamazepina o kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu). Ograniczeniem badania [9]-[10] jest uwzględnienie pacjentów w wieku 14 lat w grupie kontrolnej leczonej karbamazepiną o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu, jednak średnia wieku (grupa badana leczona lewetyracetamem: 40,0 lat vs grupa kontrolna leczona karbamazepiną o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu: 41,9 lat) wskazuje, że stanowili oni niewielki odsetek.

Badanie [11] przedstawiono jedynie w oparciu o doniesienie konferencyjne, dlatego zawiera niewiele danych i wyników. Oceniano w nim z zakresu skuteczności klinicznej: kontynuację udziału w badaniu przez 1 rok, a z zakresu profilu bezpieczeństwa - odsetek: poszczególnych działań niepożądanych i rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wyniki podano dla populacji PP (brak szczegółowej definicji), czyli pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 1 rok (4 tygodnie zwiększania dawki leków, 11 miesięcy leczenia podtrzymującego) [11]. Zastosowane w badaniu dawki leków wyniosły odpowiednio: lewetyracetam w

dawce 1 000 mg/dobę i karbamazepina (brak danych dotyczących formuły leku) w dawce 400 mg/dobę [11]. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Vetira® (lewetyracetam) [36], Amizepin PPH® [204] (karbamazepina o kontrolowanym/przedłużonym uwalnianiu)/ Tegretol® [205] (karbamazepina o standardowym uwalnianiu).

W badaniu [13]-[14] porównano efektywność kliniczną lewetyracetamu (tabletki) z lamotryginą (tabletki) oraz z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w analizowanym wskazaniu w populacji osób starszych po 60. roku życia. W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki dotyczące porównania lewetyracetamu względem karbamazepiny. W badaniu [13]-[14] oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej: odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu (mierzony od 1. dnia leczenia liczbą chorych, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub napadów padaczkowych) – główny punkt końcowy, czas do rezygnacji z udziału w badaniu (okres od randomizacji do przerwania leczenia), odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w 30. i w 58. tygodniu leczenia, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego (mierzony od 1. dnia leczenia), częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58. tydzień), odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych u pacjentów, którzy weszli do fazy leczenia podtrzymującego, jakość życia mierzona na podstawie kwestionariusza QOLIE-31, ocena nasilenia neurotoksyczności leczenia mierzona w skali PNS (ang. *Portland Neurotoxicity Scale*) i ocena zdolności poznawczych (dodatkowe punkty końcowe),
- z zakresu bezpieczeństwa: rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych.

Kwestionariusz QOLIE-31 umożliwiał ocenę 31 aspektów jakości życia (każdy oceniany w zakresie 0-100 punktów) i obejmował: 7 pozycji dotyczących lęku związanego z wystąpieniem napadów padaczkowych, 2 pozycje dotyczące ogólnej jakości życia, 5 pozycji dotyczących samopoczucia, 4 pozycje dotyczące poziomu energii lub jej braku, 6 pozycji dotyczących zdolności poznawczych, 3 pozycje dotyczące oceny efektów leczenia i 5 pozycji dotyczących oceny funkcjonowania w społeczeństwie. Skala PNS obejmowała 15 pozycji (każda oceniana w zakresie 1-9 punktów) dotyczących wpływu leczenia na zdolności poznawcze (10 pozycji: poziom energii, pamięć, zainteresowania, koncentracja, zaburzenia pamięci, senność, zmiany nastroju, czujność, uwaga, motywacja) i zdolności somato-motoryczne (5 pozycji: widzenie, chód, koordynacja ruchowa, drżenie, mowa). Zdolności poznawcze oceniano za pomocą testu EpiTrack [14].

W badaniu stosowano lewetyracetam w postaci kapsułek w dawce 250 mg/dobę w 1.-2. tygodniu, w dawce 500 mg/dobę w 3.-4. tygodniu, w dawce 750 mg/dobę w 5. tygodniu, w dawce 1 000 mg/dobę w 6. tygodniu i 500-3 000 mg/dobę w fazie podtrzymującej leczenie (7.-58. tydzień). Natomiast, karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu w formie kapsułek stosowano w dawce 100 mg/dobę w 1.-

2. tygodniu, w dawce 200 mg/dobę w 3.-4. tygodniu, w dawce 300 mg/dobę w 5. tygodniu, w dawce 400 mg/dobę w 6. tygodniu i 200-1 200 mg/dobę w fazie podtrzymującej leczenie (7.-58. tydzień). Stosowane w badaniach dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Vetira® (lewetyracetam) [36], Amizepin PPH® [204] (karbamazepina o kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu). Wyniki podano dla populacji ITT i PP (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 58 tygodni [14].

Autorzy niniejszego opracowaniu po szczegółowej analizie badań klinicznych [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] ostatecznie nie zdecydowali się na przeprowadzenie meta-analiza ich wyników (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdział 16.4.).

#### **7.1.1.1. Analiza skuteczności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie (badania randomizowane)**

##### **Porównanie skuteczności klinicznej lewetyracetamu w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 400 mg/dobę**

###### *Badanie [3]-[7]*

Z zastosowaniem modelu regresji logistycznej w badaniu [3]-[7] określono bezwzględną różnicę między porównywanymi grupami: grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę (o kontrolowanym - przedłużonym uwalnianiu), w odniesieniu do głównego punktu końcowego badania – odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w ciągu co najmniej 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku, w celu oceny czy spełnione zostanie założenie badania, że lewetyracetam jest niegorszy (*non-inferiority*) od karbamazepiny (o kontrolowanym - przedłużonym uwalnianiu) [3].

**Tabela 5. Liczba i odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych oraz bezwzględna różnica w odsetku pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [3].**

Analizowany parametr kliniczny	Obserwacja	Populacja	Grupa badana Lewetyracetam [n/N (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [n/N (%)]	Bezwzględna różnica [95% CI]^ <sup>^</sup> RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Brak napadów padaczkowych (ogółem)	6 miesięcy	PP	173/237 (73,0)	171/235 (72,8)	0,2% [-7,6%; 8,2%] RB=1,00 [0,90; 1,12]	>0,05*/ <sup>^^</sup>	-
		ITT	190/285 (66,7)	194/291 (66,7)	0,1% [-7,4%; 7,5%] RB=1,00 [0,89; 1,12]	>0,05*/ <sup>^^</sup>	-
	12 miesięcy	PP	129/228 (56,6)	131/224 (58,5)	-1,8% [-10,8%; 7,2%] RB=0,97 [0,82; 1,13]	>0,05*/ <sup>^^</sup>	-
		ITT	142/285 (49,8)	155/291 (53,3)	-3,2% [-11,3%; 4,8%] RB=0,94 [0,80; 1,10]	>0,05*/ <sup>^^</sup>	-
Brak napadów padaczkowych - $\geq 3$ napadów padaczkowych <sup>^</sup>	6 miesięcy	PP	74/116 (63,8)	61/97 (62,9)	RB=1,01 [0,83; 1,25]	>0,05*	-
Brak napadów padaczkowych - $\geq 2$ napadów padaczkowych <sup>^</sup>			99/121 (81,8)	110/138 (79,7)	RB=1,03 [0,91; 1,16]	>0,05*	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. <sup>^</sup> częstość występowania napadów padaczkowych oceniano w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją do badania [3]. <sup>^^</sup> wartości podane przez Autorów publikacji [3], obliczone w oparciu o model regresji logistycznej.

Bezwzględna różnica między porównywanymi grupami, oszacowana za pomocą modelu regresji logistycznej, wyniosła 0,2% [95% CI: -7,8%; 8,2%] po 6 miesiącach leczenia. Dolna granica przedziału ufności dla hipotezy zakładającej, że lewetyracetam jest niegorszy od karbamazepiny (o kontrolowanym – przedłużonym - uwalnianiu), wyniosła -15% [3], zatem kryterium *non-inferiority* lewetyracetamu względem karbamazepiny zostało spełnione po 6 miesiącach oraz po 12 miesiącach leczenia (bezwzględna różnica wyniosła -1,8% [95% CI: -10,8%; 7,2%]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o kontrolowanym – przedłużonym uwalnianiu) w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych ogółem oraz w populacji pacjentów, u których odnotowano co najmniej 2 lub 3 napady padaczkowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją do badania.

W populacji pacjentów, u których odnotowano  $\geq 3$  napady padaczkowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją do badania, prawdopodobieństwo pozostania wolnym od napadów padaczkowych było istotnie statystycznie mniejsze ( $p < 0,001$ ) niż w populacji pacjentów, u których odnotowano  $\geq 2$  napady padaczkowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją do badania [3].

**Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej w zależności od otrzymywanej dawki leków w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP) [3].**

Analizowany parametr kliniczny	Obserwacja	Dawka <sup>^</sup>	Grupa badana Lewetyracetam [n/N (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [n/N (%)]	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Brak napadów padaczkowych	6 miesięcy	1.	140/237 (59,1)	146/235 (62,1)	RB=0,95 [0,82; 1,10]	>0,05	-
		2.	21*/237 (8,9)	18*/235 (7,7)	RB=1,16 [0,64; 2,10]	>0,05	-
		3.	12*/237 (5,1)	7*/235 (3,0)	RB=1,70 [0,70; 4,13]	>0,05	-
	12 miesięcy	1.	111/228 (48,7)	117/224 (52,2)	RB=0,93 [0,78; 1,12]	>0,05	-
		2.	13*/228 (5,7)	13*/224 (5,8)	RB=0,98 [0,47; 2,04]	>0,05	-
		3.	5*/228 (2,2)	1*/224 (0,4)	RB=4,91 [0,77; 31,59]	>0,05	-
Wzrost dawki leku spowodowany dalszym występowaniem napadów padaczkowych	6 miesięcy	1.	63*/237 (26,6)	43*/235 (18,3)	<b>RR=1,45 [1,03; 2,05]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>13 [7; 133]</b>
		2.	33*/237 (13,9)	22*/235 (9,4)	RR=1,49 [0,90; 2,46]	>0,05	-
	12 miesięcy	1.	61*/228 (26,7)	43*/224 (19,2)	RR=1,39 [0,99; 1,97]	>0,05	-
		2.	33*/228 (14,5)	22*/224 (9,8)	RR=1,47 [0,89; 2,44]	>0,05	-
Rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu	6 miesięcy	1.	33*/237 (14,3)	46*/235 (19,6)	RR=0,71 [0,47; 1,07]	>0,05	-
		2.	9*/237 (3,8)	3*/235 (1,3)	RR=2,97 [0,88; 10,07]	>0,05	-
		3.	21*/237 (8,9)	15*/235 (6,4)	RR=1,39 [0,74; 2,60]	>0,05	-
	12 miesięcy	1.	56*/228 (24,6)	64*/224 (28,6)	RR=0,86 [0,63; 1,17]	>0,05	-
		2.	15*/228 (6,6)	8*/224 (3,6)	RR=1,84 [0,82; 4,17]	>0,05	-
		3.	28*/228 (12,3)	21*/224 (9,4)	RR=1,31 [0,77; 2,23]	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. <sup>^</sup> dawki lewetyracetamu wyniosły: 1. – 1 000 mg/dobę, 2. – 2 000 mg/dobę, 3. – 3 000 mg/dobę, karbamazepiny: 1. – 400 mg/dobę, 2. – 800 mg/dobę, 3. – 1 200 mg/dobę.

Brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę (o kontrolowanym – przedłużonym uwalnianiu) w zakresie:

- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy przyjmujących poszczególne dawki leków (lewetyracetam w dawkach: 1 000 mg/dobę, 2 000 mg/dobę lub 3 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu w dawkach: 400 mg/dobę, 800 mg/dobę lub 1 200 mg/dobę),
- rezygnacji z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy przyjmujących poszczególne dawki leków (lewetyracetam w dawkach: 1 000 mg/dobę, 2 000 mg/dobę lub 3 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu w dawkach: 400 mg/dobę, 800 mg/dobę lub 1 200 mg/dobę),
- konieczności zwiększenia dawki leków ze względu na dalsze występowanie napadów padaczkowych w okresie obserwacji 6 miesięcy: lewetyracetam w dawce 2 000 mg/dobę vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 800 mg/dobę oraz w okresie obserwacji 12 miesięcy: lewetyracetam w dawkach: 1 000 mg/dobę lub 2 000 mg/dobę vs karbamazepina w dawkach 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę.

**Istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większy odsetek pacjentów w grupie badanej leczonej lewetyracetamem w dawce 1 000 mg/dobę miał zwiększoną dawkę leku ze względu na dalsze występowanie napadów padaczkowych w okresie obserwacji 6 miesięcy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym**



Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



**(przedłużonym) uwalnianiu w dawce 400 mg/dobę.** Parametr NNH wyniósł 13 co oznacza, że zastosowanie lewetyracetamu w dawce 1 000 mg/dobę u 13 pacjentów, zamiast karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w dawce 400 mg/dobę, spowoduje, że u 1 z nich wystąpi konieczność zwiększenia dawki leku ze względu na dalsze występowanie napadów padaczkowych w okresie obserwacji 6 miesięcy.

**Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, którzy ukończyli leczenie i udział w badaniu lub zrezygnowali z leczenia i udziału w badaniu ze względu na brak skuteczności leczenia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [3].**

Analizowany parametr kliniczny	Obserwacja	Grupa badana Lewetyracetam N=285 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=291 [n (%)]	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Ukończenie leczenia i udziału w badaniu	6 miesięcy	190 (66,7)	194 (66,7*)	RB=1,00 [0,89; 1,12]	>0,05	-
	12 miesięcy	154* (54,0)	156* (53,6)	RB=1,07 [0,87; 1,17]	>0,05	-
Rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	6 miesięcy	31 (10,9)	13 (4,5)	<b>RR=2,43</b> <b>[1,32; 4,53]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>16</b> <b>[10; 47]</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o kontrolowanym – przedłużonym uwalnianiu) w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy ukończyli leczenie i udział w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 i 12 miesięcy.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy odsetek pacjentów zrezygnował z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu.** Parametr NNH wyniósł 16 co oznacza, że zastosowanie lewetyracetamu w grupie 16 pacjentów, zamiast karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu, spowoduje, że 1 z nich zrezygnuje z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 6 miesięcy.

W przypadku czasu do wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu [3]-[7] przedstawiono jedynie krzywe Kaplan-Meier'a bez konkretnych danych liczbowych (porównaj wykres 3. w referencji [3]).

#### Badanie [8]

W ramach badania oceniano wpływ leczenia lewetyracetamem lub karbamazepiną o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu na sen i jakość życia.

7.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym i o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie



**Tabela 8. Ocena wpływu leczenia na sen w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP, okres obserwacji 4-6 tygodni) [8].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=16 [średnia ± SD]				Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=15 [średnia ± SD]				MD <sup>^^^</sup> [95% CI]*	Wartość p*
	Pomiary wstępne	Pomiary końcowe	MD [95% CI]*	Wartość p	Pomiary wstępne	Pomiary końcowe	MD [95% CI]*	Wartość p		
Ocena nasilenia napadów padaczkowych w skali NHS3	9,69±4,42	1,25±1,92	<b>8,44</b> [6,08; 10,80]	<b>&lt;0,05*</b> 0,001 <sup>^</sup>	7,47±4,31	1,07±2,55	<b>6,40</b> [3,87; 8,93]	<b>&lt;0,05*</b> 0,001 <sup>^</sup>	0,18 [-1,40; 1,76]	>0,05
Ocena nasilenia lęku w skali HAS	5,75±2,54	4,06±3,15	1,69 [-0,29; 3,67]	>0,05* <b>0,005<sup>^</sup></b>	7,95±3,15	5,35±3,56	2,60 [0,19; 5,01]	>0,05* <b>0,002<sup>^</sup></b>	-1,29 [-3,65; 1,07]	>0,05
Ocena nasilenia depresji w skali BDI-2	8,94±5,62	6,94±4,61	2,00 [-1,56; 5,56]	>0,05* <b>0,023<sup>^</sup></b>	11,42±5,71	9,45±4,81	1,97 [-1,81; 5,75]	>0,05* <b>0,037<sup>^</sup></b>	-2,51 [-5,83; 0,81]	>0,05
Wskaźnik jakości snu PSQI	4,69±3,28	4,31±1,99	0,38 [-1,50; 2,26]	>0,05* 1,000 <sup>^</sup>	4,67±1,84	3,80±1,94	0,87 [-0,48; 2,22]	>0,05* 0,077 <sup>^</sup>	0,51 [-0,87; 1,89]	>0,05
Ocena nasilenia bezsenności w skali KESS	5,25±4,27	4,38±3,52	0,87 [-1,84; 3,58]	>0,05* 0,16 <sup>^</sup>	4,94±2,80	5,67±4,55	-0,73 [-3,43; 1,97]	>0,05* 0,362 <sup>^</sup>	-1,29 [-4,14; 1,56]	>0,05
Czas trwania snu	383,36±65,13	709,96±48,02	-26,6 [-66,25; 13,05]	>0,05* 0,074 <sup>^</sup>	395,83±56,01	410,85±38,32	-15,02 [-49,36; 19,32]	>0,05* 0,331 <sup>^</sup>	-0,89 [-31,61; 29,83]	>0,05
Czas do zaśnięcia	12,25±14,25	7,94±10,84	4,31 [-4,58; 13,20]	>0,05* 0,099 <sup>^</sup>	13,93±17,74	9,87±10,20	4,06 [-6,30; 14,42]	>0,05* 0,733 <sup>^</sup>	-1,93 [-9,35; 5,49]	>0,05
Czas do wystąpienia fazy REM snu	132,66±68,37	128,09±77,91 <sup>^</sup>	4,57 [-46,22; 55,36]	>0,05* 0,756 <sup>^</sup>	115,60±75,38	93,23±53,20	23,37 [-23,32; 70,06]	>0,05* 0,233 <sup>^</sup>	35,86 [-11,42; 83,14]	>0,05
Wydajność snu	84,32±13,65	90,62±4,77 <sup>^^</sup>	-6,30 [-13,38; 0,78]	>0,05* <b>0,039<sup>^</sup></b>	86,98±11,54	89,29±7,10	-2,31 [-9,17; 4,55]	>0,05* 0,460 <sup>^</sup>	1,33 [-2,90; 5,56]	>0,05
Czas trwania czuwania wtrąconego	55,61±56,06	31,72±38,88	23,89 [-9,54; 57,31]	>0,05* <b>0,047<sup>^</sup></b>	37,97±33,46	29,43±27,15	-8,54 [-13,27; 30,35]	>0,05* 0,061 <sup>^</sup>	2,29 [-21,47; 26,05]	>0,05
Czas trwania (%) fazy N1 snu	9,92±4,22	9,41±5,09	0,51 [-2,73; 3,75]	>0,05* 0,724 <sup>^</sup>	10,39±3,72	9,42±4,92	0,97 [-2,15; 4,09]	>0,05* 0,191 <sup>^</sup>	-0,01 [-3,54; 3,52]	>0,05
Czas trwania (%) fazy N2 snu	51,38±8,34	49,98±7,70	1,40 [-4,16; 6,96]	>0,05* 0,540 <sup>^</sup>	49,19±7,44	44,81±8,66	4,38 [-1,40; 10,16]	>0,05* 0,074 <sup>^</sup>	5,17 [-0,59; 10,93]	>0,05
Czas trwania (%) fazy N3 snu	19,94±7,79	22,31±8,03	-2,37 [-7,85; 3,11]	>0,05* 0,302 <sup>^</sup>	21,29±9,76	29,78±9,47 <sup>^^</sup>	-5,49 [-12,37; 1,39]	>0,05* <b>0,038<sup>^</sup></b>	-4,47 [-10,64; 1,70]	>0,05
Czas trwania (%) fazy REM snu	18,74±4,48	18,31±4,07	0,43 [-2,54; 3,40]	>0,05* 0,763 <sup>^</sup>	19,15±6,22	18,99±3,81	0,16 [-3,53; 3,85]	>0,05* 0,394 <sup>^</sup>	-0,68 [-3,46; 2,10]	>0,05
Wskaźnik wybudzeń	7,09±3,91	6,99±5,14	0,10 [-3,06; 3,26]	>0,05* 0,717 <sup>^</sup>	8,49±4,32	8,56±4,93	-0,07 [-3,39; 3,25]	>0,05* 0,842 <sup>^</sup>	-1,57 [-5,12; 1,98]	>0,05

\* wartości obliczone przez autorów analizy. <sup>^</sup> wartości podane w publikacji [8], obliczone z zastosowaniem analizy wariancji z powtórzeniami. <sup>^^</sup> p<0,05 w obrębie grupy. <sup>^^^</sup> średnia różnica między pomiarami końcowymi w grupie badanej i kontrolnej.



Porównanie wartości wstępnych z wartościami uzyskanymi po 4-6 tygodniach leczenia z zastosowaniem lewetyracetamu wykazało istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawę w zakresie oceny: nasilenia napadów padaczkowych w skali NHS3 oraz według obliczeń Autorów badania nasilenia lęku w skali HAS i nasilenia depresji w skali BDI-2 [8]. Istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawę Autorzy badania wykazali również w przypadku oceny wydajności snu oraz krótszego czasu trwania czuwania wtrąconego w grupie badanej leczonej lewetyracetamem i w procentowym udziale fazy 3 snu wolnofalowego w grupie kontrolnej leczonej karbamazepiną o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie średnich różnic (MD) pomiędzy pomiarami końcowymi w grupie badanej leczonej lewetyracetamem i w grupie kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w odniesieniu do wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych.

#### Badanie [11]

Badanie [11] opublikowano jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, z tego względu wyników zawartych w tej referencji jest niewiele. Badanie przeprowadzono w grupie ludzi starszych (powyżej 60 lat), wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie. Spośród 37 pacjentów włączonych do badania, 7 osób zrezygnowało z udziału w badaniu (ogółem w obu grupach: badanej i kontrolnej), ale żaden pacjent nie zrezygnował z powodu braku skuteczności leczenia. Brak konkretnych danych liczbowych z zakresu skuteczności klinicznej leczenia w publikacji [11].

#### **Porównanie skuteczności klinicznej lewetyracetamu w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 600 mg/dobę**

#### Badanie [20]-[24]

Mediana (zakres) dobowych dawek (z uwzględnieniem fazy zwiększania dawki leków) wyniosła dla lewetyracetamu 987 mg/dobę (250 – 2807 mg/dobę), a dla karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu 588 mg/dobę (180 - 1422 mg/dobę) [20].

**Tabela 9. Czas do wystąpienia rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu oraz czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT z wykluczeniem napadów niesklasyfikowanych/ nieokreślonych, okres obserwacji 12 miesięcy) [20].**

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Lewetyracetam [nn]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [nn]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas do wystąpienia rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu	Ogółem*	b.d. (N=492)	b.d. (N=500)	0,84 [0,66; 1,07]	0,161
	Napady padaczkowe ogniskowe	109 (N=418)	130 (N=440)	0,84 [0,65; 1,09]	>0,05
	Napady padaczkowe uogólnione	5 (N=46)	8 (N=40)	0,49 [0,16; 1,49]	>0,05
Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego	Ogółem*	b.d. (N=492)	b.d. (N=500)	1,20 [0,99; 1,46]	0,061
	Napady padaczkowe ogniskowe	198 (N=418)	172 (N=440)	<b>1,24 [1,01; 1,52]</b>	<b>&lt;0,05</b>
	Napady padaczkowe uogólnione	15 (N=46)	10 (N=40)	1,17 [0,53; 2,60]	>0,05

nn – liczba zdarzeń; b.d. – brak danych. ^ wartości obliczone przez Autorów publikacji [20], w oparciu o krzywą przeżycia Kaplan-Meier'a. \* ogółem – napady padaczkowe ogniskowe i napady padaczkowe uogólnione.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) szybciej wystąpił pierwszy napad padaczkowy w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi.**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o kontrolowanym – przedłużonym uwalnianiu) w odniesieniu do:

- czasu do wystąpienia rezygnacji z leczenia i udziału w badaniu ogółem oraz w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi (i w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi uogólnionymi),
- czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego ogółem (i w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi uogólnionymi).

**Tabela 10. Bezwzględna różnica w odsetku pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu lub którzy pozostali wolni od napadów padaczkowych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT z wykluczeniem napadów niesklasyfikowanych/ nieokreślonych) [20].**

Analizowany parametr kliniczny		Obserwacja	Grupa badana Lewetyracetam [% [95% CI]]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [% [95% CI]]	Bezwzględna różnica [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]
Pacjenci, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu	Ogółem*	6 miesięcy	18,7 [15,5; 22,4] (N=464)	22,8 [19,4; 26,7] (N=480)	-4,1 [-9,1; 0,9]	>0,05	-
		12 miesięcy	25,2 [21,6; 29,3] (N=464)	28,8 [25,1; 33,0] (N=480)	-3,6 [-9,1; 1,9]	>0,05	-
	Napady padaczkowe ogniskowe	6 miesięcy	19,6 [16,1; 23,8] (N=418)	23,4 [19,7; 27,7] (N=440)	-3,8 [-9,3; 1,7]	>0,05	-
		12 miesięcy	26,1 [22,2; 30,6] (N=418)	29,6 [25,5; 34,1] (N=440)	-3,4 [-9,4; 2,5]	>0,05	-
Pacjenci wolni od napadów padaczkowych	Ogółem*	6 miesięcy	57,5 [52,8; 61,9] (N=464)	62,0 [57,2; 66,3] (N=480)	-4,2 [-10,7; 2,2]	>0,05	-
		12 miesięcy	50,5 [45,8; 55,1] (N=464)	56,7 [51,8; 61,2] (N=480)	-6,1 [-12,8; 0,5]	>0,05	-
	Napady padaczkowe ogniskowe	6 miesięcy	55,5 [50,3; 60,3] (N=418)	61,0 [56,0; 65,7] (N=440)	-5,3 [-12,2; 1,7]	>0,05	-
		12 miesięcy	48,1 [42,9; 53,1] (N=418)	56,2 [51,0; 61,0] (N=440)	<b>-8,1</b> <b>[-15,3; -1,0]</b>	<b>&lt;0,05</b>	-

^ wartości podane przez Autorów publikacji [20], obliczone w oparciu o estymatory Kaplan-Meier'a. \* ogółem – napady padaczkowe ogniskowe i napady padaczkowe uogólnione.

Brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu stwierdzono w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu ogółem oraz w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi w okresie 6 i 12 miesięcy obserwacji,
- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych ogółem w okresie 6 i 12 miesięcy obserwacji i w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi w okresie 6 miesięcy obserwacji.

W grupie badanej leczonej lewetyracetamem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszy odsetek pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi pozostał wolny od napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy obserwacji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między grupą badaną leczoną lewetyracetamem, a grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu, w zakresie wpływu leczenia na jakość życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariusza QOLIE-31 lub stan zdrowia oceniany za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Zanotowano jedynie trend w kierunku zmniejszenia lęku przed wystąpieniem napadu padaczkowego we wszystkich badanych grupach [20].

7.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym i o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie



**Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia i udziału w badaniu ogółem oraz z powodu braku skuteczności leczenia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT, okres obserwacji 12 miesięcy) [20].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=492 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=500 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem)	126 (25,6)	144 (28,8)	0,89 [0,72; 1,09]	>0,05	-
Rezygnacja z udziału w leczeniu i badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	26 (5,3)	13 (2,6)	<b>2,03</b> <b>[1,07; 3,87]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>38</b> <b>[19; 363]</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o kontrolowanym – przedłużonym uwalnianiu) w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu (ogółem).

W grupie badanej leczonej lewetyracetamem istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy odsetek pacjentów zrezygnował z udziału w leczeniu i badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu. Parametr NNH wyniósł 38 co oznacza, że zastosowanie lewetyracetamu, zamiast karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu spowoduje, że 1 na 38 pacjentów zrezygnuje z udziału w leczeniu i badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

### **Porównanie skuteczności klinicznej lewetyracetamu w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 800 mg/dobę**

#### Badanie [9]-[10]

Badanie opublikowano jedynie w postaci 2 doniesień konferencyjnych, z tego względu wyników zawartych w referencjach jest niewiele.

**Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali udziału w badaniu w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT, okres obserwacji 24 tygodnie) [10].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=10 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=7 [n (%)]	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem)	0 (0,0*)	3 (42,9*)	<b>0,62</b> <b>[0,01; 0,73]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>3</b> <b>[2; 15]</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniku przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



**Istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszy odsetek pacjentów z grupy badanej leczonej lewetyracetamem zrezygnował z udziału w badaniu w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu.** Parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że zastosowanie lewetyracetamu, zamiast karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu spowoduje, że 1 na 3 pacjentów nie zrezygnuje z udziału w leczeniu i badaniu (ogółem) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

7.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym i o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie



**Tabela 13. Ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze pacjentów w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [10].**

Analizowany parametr kliniczny	Obserwacja	Grupa badana Lewetyracetam N=10 [średnia ± SD]				Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=7 [średnia ± SD]				MD <sup>^^^</sup> [95% CI]*	Wartość p*
		Pomiary wstępne <sup>^</sup>	Pomiary końcowe <sup>^^</sup>	MD [95% CI]*	Wartość p* <sup>#</sup>	Pomiary wstępne <sup>^</sup>	Pomiary końcowe <sup>^^</sup>	MD [95% CI]*	Wartość p* <sup>#</sup>		
Amplituda fali P300 [mVs]	12 tygodni	11,66±6,8	11,16±6,4	0,50 [-5,29; 6,29]	>0,05	11,90±8,3	11,80±9,4	0,10 [-9,19; 9,39]	>0,05	-0,64 [-8,12; 6,84]	>0,05
	24 tygodnie		11,35±7,0	0,31 [-5,74; 6,36]	>0,05		9,98±6,5	1,92 [-5,89; 9,73]	>0,05	1,37 [-5,20; 7,94]	>0,05
Latencja fali P300 [ms]	12 tygodni	297,70±29,3	289,10±26,2	8,60 [-15,76; 32,96]	>0,05	289,00±49,2	298,25±42,2	-9,25 [-57,27; 38,77]	>0,05	-9,15 [-41,54; 23,24]	>0,05
	24 tygodnie		290,50±28,4	7,20 [-18,09; 32,49]	>0,05		305,25±43,9	-16,25 [-65,10; 32,60]	>0,05	-14,75 [-48,94; 19,46]	>0,05
Amplituda fali CNV [mVs]	12 tygodni	9,60±2,9	9,37±2,1	0,23 [-1,99; 2,45]	>0,05	8,04±1,9	9,42±2,2	-1,38 [-3,53; 0,77]	>0,05	-0,05 [-2,12; 2,02]	>0,05
	24 tygodnie		9,06±1,5	0,54 [-1,48; 2,56]	>0,05		6,86±1,8	1,18 [-0,76; 3,12]	>0,05	2,20 [0,63; 3,77]	>0,05

\* wartości obliczone przez autorów analizy. <sup>^</sup> pomiary wstępne przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia. <sup>^^</sup> pomiary końcowe przeprowadzono po 12 i 24 tygodniach leczenia. <sup>^^^</sup> średnia różnica między pomiarami końcowymi grupy badanej i kontrolnej. <sup>#</sup> brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic stwierdzono w publikacji [10]. W referencji [9] brak informacji czy wszystkich zrekrutowanych pacjentów zrandomizowano do badania i dla jakiej liczby pacjentów wyniki podano.

Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między wynikami pomiarów wstępnych i końcowych (zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach leczenia) w grupie badanej leczonej lewetyracetamem i w grupie kontrolnej leczonej karbamazepiną o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu. Istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic nie stwierdzono również między wynikami pomiarów końcowych porównywanych grup (grupy badanej leczonej lewetyracetamem i w grupy kontrolnej leczonej karbamazepiną o kontrolowanym - przedłużonym uwalnianiu).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) zmian w wynikach testów neuropsychologicznych przed leczeniem i po 12 i 24 tygodniach leczenia [9], [10].

W referencji [9] podano, że wszyscy pacjenci byli wolni od napadów padaczkowych w 12. tygodniu trwania badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



## **Porównanie skuteczności klinicznej lewetyracetamu w zakresie dawek 500 - 3 000 mg/dobę vs karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu w zakresie dawek 200 – 1 200 mg/dobę - badanie [13]-[14]**

Ukończenie udziału w badaniu i odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych

Tabela 14. Liczba i odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu oraz pozostali wolni od napadów padaczkowych do 30. lub 58. tygodnia trwania badania w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam [n/N (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Ukończenie udziału w badaniu	75/122 (61*)	55/120 (46*)	<b>1,34 [1,06; 1,72]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>7 [4; 33]</b>
Brak napadów padaczkowych	do 30. tygodnia	59*/122 (48)	1,23 [0,93; 1,65]	>0,05	-
	do 58. tygodnia	52*/122 (43)	1,28 [0,93; 1,78]	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki), istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) większy** odsetek pacjentów ukończył udział w badaniu. Parametr NNT wyniósł 7, co oznacza, że 1 pacjent spośród 7 leczonych lewetyracetamem (tabletki), zamiast karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) ukończy udział w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 58 tygodni.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między grupą badaną leczonej lewetyracetamem (tabletki) i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w zakresie odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie do 30. tygodnia i w okresie całego trwania badania (do 58. tygodnia).

### Kontynuacja leczenia

Tabela 15. Średni odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=122 [średnia (95% CI)]^	Grupa kontrolna Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu N=120 [średnia (95% CI)]^	MD [95% CI]*	Wartość p^
Kontynuacja leczenia [%]	0,61 [0,53; 0,70]	0,46 [0,37; 0,55]	0,15	<b>0,0201</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy, brak możliwości obliczenia wartości p z powodu braku wartości SD/SE. ^ wartości podane przez Autorów publikacji [14] obliczone z zastosowaniem testu Fishera.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki), istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) większy** średni odsetek pacjentów kontynuował leczenie [14].

### Czas do rezygnacji z leczenia i czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego

Czas do rezygnacji z leczenia i udziału w badaniu nie został obliczony dla grupy badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki), ponieważ zbyt mało pacjentów zrezygnowało z leczenia, aby dokonać odpowiednich obliczeń. Oszacowano, że czas do rezygnacji z leczenia i udziału w badaniu w grupie kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) wyniósł 265 dni [14].

Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego nie został obliczony dla porównywanych grup (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki)), ponieważ zbyt mało pacjentów doświadczyło napadów padaczkowych, aby dokonać odpowiednich obliczeń [14].

### Częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego

**Tabela 16. Liczba napadów padaczkowych i proporcja dni bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58. tydzień) w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam [N/ proporcja]^	Grupa kontrolna Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu [N/ proporcja]^	Różnica/MD [95% CI]*	Wartość p^
Liczba napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego	168 (N=75)	131 (N=55)	Różnica=37	-
Proporcja dni bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego	0,99 (N=91)	0,99 (N=87)	MD=0,00	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^brak możliwości obliczenia wartości p z powodu braku wartości SD/SE.

Z powodu braku wystarczających danych nie było możliwości obliczenia istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami. Proporcja dni bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego jest taka sama, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między porównywanymi grupami.

### Ocena jakości życia

**Tabela 17. Jakość życia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=90 [średnia±SD]	Grupa kontrolna Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu N=90 [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p*
Lęk związany z występowaniem napadów padaczkowych	85,1±19,89	75,4±26,87	<b>9,7 [2,79; 16,61]</b>	<b>&lt;0,05</b>
Ogólna ocena jakości życia	67,2±21,76	65,0±20,65	2,2 [-4,00; 8,40]	>0,05
Samopoczucie	72,0±19,42	69,8±18,76	2,2 [-3,38; 7,78]	>0,05
Poziom energii/ jej braku	60,8±21,03	54,5±21,33	6,3 [0,11; 12,49]	<b>&lt;0,05</b>
Zdolności poznawcze	75,1±19,48	68,9±20,96	6,2 [0,29; 12,11]	<b>&lt;0,05</b>
Efekty leczenia	77,6±26,78	70,6±28,21	7,0 [-1,04; 15,04]	>0,05
Funkcjonowanie społeczne	81,1±19,23	76,3±25,49	4,8 [-1,80; 11,40]	>0,05
Ogólna ocena	73,9±15,89	68,9±17,80	5,0 [0,07; 9,93]	<b>&lt;0,05</b>
Ocena zdrowia	69,5±19,28	65,7±21,21	3,8 [-2,12; 9,72]	>0,05

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy**



**kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki), ocena jakości życia była istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) lepsza** w zakresie: oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych, poziomu energii/ jej braku, zdolności poznawczych oraz ogólnej oceny.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki)) w odniesieniu do pozostałych aspektów oceny jakości życia: ogólnej oceny jakości życia, samopoczucia, efektów leczenia, funkcjonowania społecznego i oceny zdrowia.

### Ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS oraz ocena zdolności poznawczych

**Tabela 18. Ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS oraz ocena zdolności poznawczych w teście EpiTrack w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam [średnia±SD]	Grupa kontrolna Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zdolności poznawcze (skala PNS)	22,2±12,52 (N=90)	27,3±15,71 (N=90)	-5,1 [-9,25; -0,95]	>0,05
Zdolności somato-motoryczne	10,5±5,53 (N=90)	11,4±6,96 (N=90)	-0,9 [-2,74; 0,94]	>0,05
Ogólna ocena w skali PNS	32,7±16,81 (N=90)	38,7±21,73 (N=90)	-6,0 [-11,68; -0,32]	<0,05
Zdolności poznawcze (test EpiTrack)	26,0±7,22 (N=84)	26,0±7,05 (N=84)	0,0 [-2,16; 2,16]	>0,05

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki)) w odniesieniu do oceny: zdolności poznawczych w skali PNS, zdolności somato-motorycznych, zdolności poznawczych w teście EpiTrack. Jedynie ogólna ocena w skali PNS w grupie badanej okazała się nieco gorsza w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 19. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono wpływ leczenia na zdolności poznawcze mierzone w teście EpiTrack w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam [n/N (%)*]	Grupa kontrolna Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu [n/N (%)*]	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]	
Zdolności poznawcze	bez zmian (≥29 punktów)	38/84 (45)	34/84 (40)	RB=1,12 [0,79; 1,59]	>0,05	-
	graniczne zmiany (26-28 punktów)	10/84 (12)	17/84 (20)	RR=0,59 [0,29; 1,18]	>0,05	-
	pogorszenie (≤25 punktów)	36/84 (43)	33/84 (39)	RR=1,09 [0,76; 1,57]	>0,05	-
Zmiany w zdolnościach poznawczych	poprawa (≥5 punktów)	15/82 (18)	16/80 (20)	RB=0,91 [0,49; 1,71]	>0,05	-
	brak zmian (-3 do 4 punktów)	61/82 (74)	56/80 (70)	RR=1,06 [0,86; 1,30]	>0,05	-
	pogorszenie (≤-4 punktów)	6/82 (7)	8/80 (10)	RR=0,73 [0,28; 1,93]	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa

7.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym i o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie



badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w odsetku pacjentów, u których nie stwierdzono zmian w zdolnościach poznawczych lub uległy one poprawie lub pogorszeniu.

### 7.1.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie (badania randomizowane)

#### **Porównanie profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 400 mg/dobę**

##### *Badanie [3]-[7]*

Tabela 20. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane oraz którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT; okres obserwacji 12 miesięcy) [3].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=285 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=291 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	41 (14,4)	56 (19,2)	0,75 [0,52; 1,08]*	>0,05	-
≥1 działanie niepożądane	227* (79,6)	235* (80,8)	0,99 [0,91; 1,07]*	>0,05	-
<b>Najczęściej występujące działania niepożądane</b>					
Ból głowy	59* (20,7)	74* (25,4)	0,81 [0,60; 1,10]*^	>0,05	-
Zmęczenie	47* (16,5)	41* (14,1)	1,17 [0,80; 1,72]*^	>0,05	-
Senność	32* (11,2)	27* (9,3)	1,21 [0,75; 1,96]* 1,21 [0,74; 1,97]^	>0,05	-
Zawroty głowy	31* (10,9)	40* (13,7)	0,79 [0,51; 1,22]* 0,79 [0,51; 1,23]^	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	26* (9,1)	28* (9,6)	0,95 [0,57; 1,57]* 0,95 [0,57; 1,58]^	>0,05	-
Grypa	24* (8,4)	25* (8,6)	0,98 [0,58; 1,66]* 0,98 [0,57; 1,67]^	>0,05	-
Biegunka	21* (7,4)	19* (6,5)	1,13 [0,63; 2,04]* 1,13 [0,62; 2,05]^	>0,05	-
Nudności	20* (7,0)	31* (10,7)	0,66 [0,39; 1,12]* 0,66 [0,38; 1,13]^	>0,05	-
Depresja	18* (6,3)	6* (2,1)	<b>3,06 [1,27; 7,41]*</b> <b>3,06 [1,23; 7,61]^</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=24</b> <b>[13; 95]</b>
Bezsennaść	17* (6,0)	7* (2,4)	<b>2,48 [1,07; 5,76]*</b> <b>2,48 [1,04; 5,89]^</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=29</b> <b>[14; 319]</b>
Zawroty głowy typu błędnikowego	15* (5,3)	13* (4,5)	1,18 [0,58; 2,40]* 1,18 [0,57; 2,43]^	>0,05	-
Wzrost masy ciała	9* (3,2)	19* (6,5)	0,48 [0,23; 1,03]* 0,48 [0,22; 1,05]^	>0,05	-
Bóle pleców	8* (2,8)	20* (6,9)	<b>0,41 [0,19; 0,89]*</b> <b>0,41 [0,18; 0,91]^</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=25</b> <b>[13; 171]</b>
Wysypka	8* (2,8)	16* (5,5)	0,51 [0,23; 1,15]* 0,51 [0,22; 1,17]^	>0,05	-
<b>Działania niepożądane występujące u ≥1% pacjentów, które doprowadziły do rezygnacji z udziału w badaniu</b>					
Zawroty głowy typu błędnikowego	6 (2,1)	2 (0,7)	3,06 [0,71; 13,20]*	>0,05	-
Nudności	0 (0,0)	3 (1,0)	Peto OR=0,14	>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=285 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=291 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
			[0,01; 1,32]*		
Oslabienie	0 (0,0)	3 (1,0)	Peto OR=0,14 [0,01; 1,32]*	>0,05	-
Zmęczenie	5 (1,8)	4 (1,4)	1,28 [0,37; 4,35]*	>0,05	-
Ataksja	0 (0,0)	3 (1,0)	Peto OR=0,14 [0,01; 1,32]*	>0,05	-
Zawroty głowy	2 (0,7)	3 (1,0)	0,68 [0,14; 3,38]*	>0,05	-
Senność	6 (2,1)	2 (0,7)	3,06 [0,71; 13,20]*	>0,05	-
Agresja	0 (0,0)	3 (1,0)	Peto OR=0,14 [0,01; 1,32]*	>0,05	-
Niepokój	3 (1,1)	1 (0,3)	3,06 [0,44; 21,32]*	>0,05	-
Depresja	5 (1,8)	2 (0,7)	2,55 [0,58; 11,34]*	>0,05	-
Wysypka	4 (1,4)	9 (3,1)	0,45 [0,15; 1,37]*	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane przez Autorów publikacji [3], obliczone z zastosowaniem dwustronnego testu Fisher'a. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu istotnie statystycznie (p<0,05):**

- mniejszy odsetek pacjentów doświadczył bólu pleców,
- większy odsetek pacjentów doświadczył depresji i bezsenności,

Zatem, zastosowanie lewetyracetamu, zamiast karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu, spowoduje, że u 1 spośród:

- 25 pacjentów nie wystąpi ból pleców,
- 24 pacjentów wystąpi depresja,
- 29 pacjentów wystąpi bezsenność

w okresie obserwacji 12 miesięcy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy porównywanymi grupami (grupą badaną lezoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o kontrolowanym – przedłużonym uwalnianiu) w odniesieniu do ryzyka:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego,
- najczęściej występujących działań niepożądanych: bólu głowy, zmęczenia, senności, zawrotów głowy, zapalenia noso-gardzieli, grypy, biegunki, nudności, zawrotów głowy typu błędnikowego, wzrostu masy ciała,
- wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu: zawrotów głowy typu błędnikowego, nudności, osłabienia, zmęczenia, ataksji, zawrotów głowy, senności, agresji, niepokoju, depresji, wysypki.

Działania niepożądane raportowane w trakcie badania [3]-[7] były łagodne lub umiarkowane w

nasileniu [3].

### Badanie [8]

W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanych leków: lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu.

### Badanie [11]

Dwóch pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych: uogólnionej wysypki i zmęczenia (brak danych jakim lekiem byli leczeni: lewetyracetamem czy karbamazepiną o kontrolowanym – przedłużonym uwalnianiu). Działania niepożądane zgłosiło 6 pacjentów (ogółem): bezsenność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmęczenie, pobudzenie, ból stawów, które były jednak przejściowe i ustąpiły po zmniejszeniu dawki stosowanych leków. Odsetek raportowanych działań niepożądanych wyniósł 20% i był prawdopodobnie związany z już zgłaszanymi przed rozpoczęciem leczenia zaburzeniami ze strony: ośrodkowego układu nerwowego, układu pokarmowego i układu moczowo-płciowego.

## **Porównanie profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 600 mg/dobę**

### Badanie [20]-[24]

Tabela 21. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane oraz którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP; okres obserwacji 12 miesięcy) [20].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=489 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=499 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	48 (9,8)	94 (18,8)	0,52 [0,38; 0,72]	>0,05	-
≥1 działanie niepożądane	359 (73,4)	362 (72,5)	1,01 [0,94; 1,09]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	229 (46,8)	261 (52,3)	0,90 [0,79; 1,02]	>0,05	-
Poważne (ang. <i>severe</i> ) działania niepożądane	84 (17,2)	70 (14,0)	1,22 [0,92; 1,64]	>0,05	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane	67 (13,7)	41 (8,2)	<b>1,67 [1,16; 2,41]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=19 [11; 62]</b>
Zgony <sup>^</sup>	3 (0,6)	2 (0,4)	1,53 [0,31; 7,63]	>0,05	-
<b>Najczęstsze ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane</b>					
Konwulsje	9 (1,8*)	4 (0,8*)	2,30 [0,76; 6,99]	>0,05	-
Uogólnione napady toniczno-kloniczne	4 (0,8*)	1 (0,2*)	4,08 [0,62; 27,10]	>0,05	-
<b>Najczęstsze działania niepożądane występujące u ≥5% pacjentów</b>					
Ból głowy	101 (20,7)	112 (22,4)	0,92 [0,73; 1,17]	>0,05	-
Zmęczenie	74 (15,1)	95 (19,0)	0,79 [0,60; 1,05]	>0,05	-
Zawroty głowy	45 (9,2)	52 (10,4)	0,88 [0,61; 1,29]	>0,05	-
Senność	39 (8,0)	35 (7,0)	1,14 [0,74; 1,76]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	26 (5,3)	33 (6,6)	0,80 [0,49; 1,32]	>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=489 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=499 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
Nudności	32 (6,5)	39 (7,8)	0,84 [0,54; 1,31]	>0,05	-
Depresja	22 (4,5)	13 (2,6)	1,73 [0,89; 3,35]	>0,05	-
Zawroty głowy typu błędnikowego	16 (3,3)	25 (5,0)	0,65 [0,36; 1,20]	>0,05	-
Zapalenie noso-gardzieli	24 (4,9)	32 (6,4)	0,77 [0,46; 1,27]	>0,05	-
Biegunka	19 (3,9)	20 (4,0)	0,97 [0,53; 1,78]	>0,05	-
Utrata masy ciała	8 (1,6)	11 (2,2)	0,74 [0,31; 1,78]	>0,05	-
Drżenie	10 (2,0)	11 (2,2)	0,93 [0,41; 2,11]	>0,05	-
Łysienie	5 (1,0)	5 (1,0)	1,02 [0,32; 3,28]	>0,05	-
Wysypka	9 (1,8)	29 (5,8)	<b>0,32 [0,15; 0,65]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=26 [16; 61]</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ uznano, że zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):**

- mniejszy odsetek pacjentów doświadczył wysypki,
- większy odsetek pacjentów doświadczył ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych.

Zatem, zastosowanie lewetyracetamu, zamiast karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu, spowoduje, że u 1 spośród:

- 26 pacjentów nie wystąpi wysypka,
- 19 pacjentów wystąpi ciężkie (ang. *serious*) działanie niepożądane

w okresie obserwacji 12 miesięcy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w odniesieniu do ryzyka:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego,
- wystąpienia działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienia poważnego (ang. *severe*) działania niepożądanego,
- wystąpienia zgonu,
- najczęściej występujących ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych: konwulsji, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych,
- najczęściej występujących działań niepożądanych: bólu głowy, zmęczenia, zawrotów głowy, senności, wzrostu masy ciała, nudności, depresji, zawrotów głowy typu błędnikowego, zapalenia noso-gardzieli, biegunki, utraty masy ciała, drżenia, łysienia.

### **Porównanie profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu w zakładanej dawce 1 000 mg/dobę vs karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w zakładanej dawce 800 mg/dobę**

#### Badanie [9]-[10]

Tabela 22. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT; okres obserwacji 24 tygodnie) [10].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=10 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu N=7 [n (%)]	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	0 (0,0*)	1 (14,3*)	0,09 [0,00; 4,73]	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniku przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

### **Porównanie profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu w zakresie dawek 500 - 3 000 mg/dobę vs karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu w zakresie dawek 200 – 1 200 mg/dobę**

#### Badanie [13]-[14]

Tabela 23. Liczba i odsetek pacjentów, w których wystąpiły ciężkie oraz poszczególne rodzaje działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=122 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu N=121 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Działania niepożądane (ogółem)	108 (88,52*)	108 (89,26*)	0,99 [0,90; 1,09]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	33 (27,05)	36 (29,75)	0,91 [0,61; 1,35]	>0,05	-
Zaparcia	2 (1,64)	15 (12,40)	<b>0,13 [0,03; 0,50]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=10 [6; 21]</b>
Biegunka	9 (7,38)	13 (10,74)	0,69 [0,31; 1,51]	>0,05	-
Suchość w ustach	1 (0,82)	5 (4,13)	0,20 [0,03; 1,26]	>0,05	-
Nudności	11 (9,02)	18 (14,88)	0,61 [0,30; 1,21]	>0,05	-
Wymioty	5 (4,10)	6 (4,96)	0,83 [0,27; 2,49]	>0,05	-
Zmęczenie	31 (25,41)	46 (38,02)	<b>0,67 [0,46; 0,97]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=8 [5; 113]</b>
Zaburzenia chodu	8 (6,56)	10 (8,26)	0,79 [0,33; 1,89]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	0 (0)	2 (1,65)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,14]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	20 (16,39)	13 (10,74)	1,53 [0,81; 2,91]	>0,05	-
Zakażenie dróg moczowych	3 (2,46)	6 (4,96)	0,50 [0,14; 1,77]	>0,05	-
Upadek	1 (0,82)	5 (4,13)	0,20 [0,03; 1,26]	>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=122 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu N=121 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	4 (3,28)	18 (14,88)	<b>0,22 [0,08; 0,60]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=9 [6; 22]</b>
Bóle stawów	7 (5,74)	6 (4,96)	1,16 [0,42; 3,20]	>0,05	-
Bóle pleców	9 (7,38)	4 (3,31)	2,23 [0,75; 6,70]	>0,05	-
Bóle mięśni	2 (1,64)	3 (2,48)	0,66 [0,13; 3,26]	>0,05	-
Bóle kończyn	8 (6,56)	2 (1,65)	3,97 [0,98; 16,31]	>0,05	-
Drgawki	5 (4,10)	7 (5,79)	0,71 [0,24; 2,06]	>0,05	-
Zawroty głowy	35 (28,69)	31 (25,62)	1,12 [0,74; 1,69]	>0,05	-
Padaczka	19 (15,57)	11 (9,09)	1,71 [0,87; 3,41]	>0,05	-
Napady typu grand mal	1 (0,82)	0 (0)	Peto OR=7,33 [0,15; 369,36]	>0,05	-
Bóle głowy	31 (25,41)	29 (23,97)	1,62 [0,98; 2,70]	>0,05	-
Zaburzenia pamięci	5 (4,10)	7 (5,79)	0,71 [0,24; 2,06]	>0,05	-
Napady częściowe	1 (0,82)	5 (4,13)	0,20 [0,03; 1,26]	>0,05	-
Drżenie	6 (4,92)	5 (4,13)	1,19 [0,40; 3,59]	>0,05	-
Zaburzenia snu	4 (3,28)	5 (4,13)	0,79 [0,24; 2,67]	>0,05	-
Depresja	4 (3,28)	6 (4,96)	0,66 [0,20; 2,13]	>0,05	-
Niewydolność nerek	9 (7,38)	0 (0)	<b>Peto OR=7,85 [2,08; 29,63]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=14 [8; 26]</b>
Kaszel	9 (7,38)	9 (7,44)	0,99 [0,42; 2,35]	>0,05	-
Świąd	5 (4,10)	10 (8,26)	0,50 [0,18; 1,34]	>0,05	-
Wysypka	7 (5,74)	6 (4,96)	1,16 [0,42; 3,20]	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniku przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki), istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):**

- **mniejszy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: zapańc, zmęczenia, wzrostu stężenia gamma-glutamylotransferazy,
- **większy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia niewydolności nerek.

Zatem, stosowanie lewetyracetamu (tabletki), zamiast karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (tabletki), spowoduje, że 1 pacjent na:

- 10 chorych nie doświadczy wystąpienia zapańc,
- 8 chorych nie doświadczy wystąpienia zmęczenia,
- 9 chorych nie doświadczy wystąpienia wzrostu stężenia gamma-glutamylotransferazy,
- 14 chorych doświadczy wystąpienia niewydolności nerek,

w okresie obserwacji wynoszącym 58 tygodni.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki)) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- ciężkich działań niepożądanych,
- działań niepożądanych ogółem,
- poszczególnych działań niepożądanych: biegunki, suchości w ustach, nudności, wymiotów, zaburzeń chodu, zapalenia oskrzeli, zapalenia nosogardzieli, zakażenia dróg moczowych, upadku,



bólu stawów, bólu pleców, bólu mięśni, bólu kończyn, drgawek, zawrotów głowy, padaczki, napadów padaczkowych typu *grand mal*, bólu głowy, zaburzeń pamięci, drżenia, zaburzeń snu, depresji, kaszlu, świądu, wysypki.

### **7.1.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie (badanie bez randomizacji, obserwacyjne)**

W badaniu [12] oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej: odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze pacjentów (uwaga, uczenie się, zapamiętywanie), ocena stanu zdrowia, ocena wpływu leczenia na jakość życia, ocena wpływu leczenia na codzienną aktywność pacjentów,
- z zakresu profilu bezpieczeństwa - odsetek: poszczególnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Wpływ leczenia na zdolności poznawcze pacjentów oceniano za pomocą testu *EpiTrack* mierzącego pamięć roboczą, a pamięć epizodyczną mierzono za pomocą testu VLMT (ang. *Verbal Learning and Memory Test*). Przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 miesiącach jego trwania zarówno lekarza, jak i pacjenci oceniali zmiany w zdolnościach poznawczych. Pacjenci dodatkowo oceniali ogólne zmiany w stanie zdrowia i jakości życia [12].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu [12] podano dla populacji PP (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 12 miesięcy, przy czym wyniki w publikacji [12] dotyczą okresu 6 miesięcy leczenia. W badaniu dawki leków dostosowywano do potrzeb pacjentów i wyniosły one odpowiednio w grupach chorych wcześniej nieleczonych: lewetyracetam w średniej dawce 1 311 mg/dobę (SD: 500 mg/dobę) i karbamazepina o standardowym uwalnianiu w średniej dawce 789 mg/dobę (SD: 357 mg/dobę) [12]. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Vetira® [36], Tegretol® [205] (karbamazepina o standardowym uwalnianiu).

#### **7.1.2.1. Analiza skuteczności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie (badanie bez randomizacji, obserwacyjne)**



Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



### Skuteczność kliniczna

**Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP; okres obserwacji 6 miesięcy) [12].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=138 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina o standardowym uwalnianiu N=84 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNH/NNT [95% CI]*
Brak napadów padaczkowych	110* (80)	63* (75)	1,06 [0,92; 1,25]	>0,05* 0,255^	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane przez Autorów publikacji [12], obliczone z zastosowaniem testu Chi<sup>2</sup>.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o standardowym uwalnianiu w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.

### Wpływ leczenia na zdolności poznawcze, jakość życia, stan zdrowia, aktywność

**Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa lub pogorszenie zdolności poznawczych, jakości życia, aktywności, stanu zdrowia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP; okres obserwacji 6 miesięcy) [12].**

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Lewetyracetam N=138 [n (%)]	Grupa kontrolna Karbamazepina o standardowym uwalnianiu N=84 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Ocena uzyskanych wyników w teście EpiTrack	Poprawa	22* (15,9)	7* (8,3)	RB=1,91 [0,88; 4,24]	>0,05	-
	Pogorszenie	8* (5,8)	14* (16,7)	<b>RR=0,35</b> <b>[0,16; 0,78]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>10 [5; 38]</b>
Ocena zdolności uczenia się	Poprawa	28* (20,0)	11* (13,4)	RB=1,55 [0,83; 2,95]	>0,05	-
	Pogorszenie	14* (10,4)	12* (14,6)	RR=0,71 [0,35; 1,45]	>0,05	-
Ocena pamięci	Poprawa	19* (14,0)	14* (16,9)	RB=0,83 [0,44; 1,55]	>0,05	-
	Pogorszenie	25* (17,8)	9* (10,4)	RR=1,69 [0,85; 3,43]	>0,05	-
Ocena zmian w zdolnościach poznawczych pacjentów dokonana przez lekarza	Poprawa	46* (33,3)	9* (10,8)	<b>RB=3,11</b> <b>[1,66; 6,04]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>5 [4; 9]</b>
	Pogorszenie	2* (1,5)	9* (10,8)	<b>RR=0,14</b> <b>[0,03; 0,54]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>11 [6; 30]</b>
Ocena ogólnego stanu zdrowia^	Poprawa	48* (34,7)	20* (23,6)	RB=1,46 [0,95; 2,30]	>0,05	-
	Pogorszenie	6* (4,2)	5* (5,6)	RR=0,73 [0,24; 2,20]	>0,05	-
Ocena jakości życia^	Poprawa	44* (31,7)	18* (21,9)	RB=1,49 [0,94; 2,41]	>0,05	-
	Pogorszenie	7* (4,9)	1* (1,4)	RR=4,26 [0,71; 26,37]	>0,05	-
Ocena zdolności poznawczych^	Poprawa	86* (62,2)	33* (39,1)	<b>RB=1,59</b> <b>[1,20; 2,16]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>5 [3; 11]</b>
	Pogorszenie	27* (19,3)	22* (26,1)	RR=0,75 [0,46; 1,23]	>0,05	-
Ocena codziennej aktywności^	Poprawa	54* (39,3)	31* (36,7)	RB=1,06 [0,76; 1,52]	>0,05	-
	Pogorszenie	1* (0,9)	4* (4,3)	<b>RR=0,15</b> <b>[0,02; 0,995]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>25</b> <b>[10;</b> <b>22951]</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ w ocenie pacjenta.

**W grupie badanej leczoną lewetyracetamem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o standardowym uwalnianiu, istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ):**

- **mniejszy odsetek pacjentów doświadczył pogorszenia wyników w teście EpiTrack, zdolności poznawczych w ocenie lekarza oraz codziennej aktywności w ocenie pacjentów,**

- **większy odsetek pacjentów osiągnął poprawę zdolności poznawczych w ocenie lekarza oraz w ocenie samych pacjentów.**

Zatem, zastosowanie lewetyracetamu, zamiast karbamazepiny o standardowym uwalnianiu, spowoduje, że u 1 pacjenta wśród:

- 10 nie wystąpi pogorszenie wyników w teście EpiTrack,
- 11 nie wystąpi pogorszenie zdolności poznawczych w ocenie lekarza,
- 25 nie wystąpi pogorszenie codziennej aktywności w ocenie pacjentów,
- 5 wystąpi poprawa zdolności poznawczych w ocenie lekarza oraz pacjentów

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupą badaną leczoną lewetyracetamem i grupą kontrolną otrzymującą karbamazepinę o standardowym uwalnianiu w zakresie:

- poprawy wyników w teście EpiTrack, zdolności uczenia się, funkcjonowania pamięci, ogólnego stanu zdrowia, jakości życia, codziennej aktywności,
- pogorszenia zdolności uczenia się, funkcjonowania pamięci, ogólnego stanu zdrowia, jakości życia, zdolności poznawczych w ocenie samych pacjentów.

#### **7.1.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie (badanie bez randomizacji, obserwacyjne)**

W badaniu [12] oceniano tolerancję względem zastosowanych leków przeciwpadaczkowych (lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu) jednak wyniki podano jedynie dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (zatem wyników tych nie uwzględniono w ramach niniejszej analizy).

## **7.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką**

### **7.2.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie, pośrednie**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania lewetyracetamu z walproinianem sodu (o standardowym uwalnianiu) w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowano natomiast 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie lewetyracetamu względem walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką [20]-[24] (Trinka et al. 2012). Ostatecznie w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono wyników badania [20]-[24] w zakresie porównania bezpośredniego lewetyracetamu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, ponieważ u około 70% pacjentów przydzielonych przez lekarzy do leczenia walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, a następnie zrandomizowanych do grupy badanej leczonej lewetyracetamem i do grupy kontrolnej leczonej walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, występowały napady padaczkowe pierwotnie uogólnione. Zatem, uwzględniona w badaniu populacja pacjentów nie odpowiada populacji docelowej spełniającej założenia niniejszej analizy.

Z powyższych względów podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego między lewetyracetamem i walproinianem sodu (o standardowym i o przedłużonym uwalnianiu).

W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych pod kątem identyfikacji publikacji potencjalnie przydanych do porównania pośredniego po stronie lewetyracetamu zidentyfikowano wcześniej uwzględnione badania kliniczne dotyczące jego porównania z karbamazepiną o kontrolowanym (przedłużonym uwalnianiu) [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14] (badania RCT) oraz o standardowym uwalnianiu [12] (badanie non-RCT). Zidentyfikowano 1 badanie RCT, w którym walproinian sodu o standardowym uwalnianiu porównywano z karbamazepiną w analizowanym wskazaniu [31]. W badaniu [31] uwzględniono również pacjentów z napadami padaczkowymi uogólnionymi, ponieważ jednak wyniki podano oddzielnie dla obu populacji (pacjenci z napadami częściowymi i z napadami uogólnionymi) badanie włączono do niniejszej analizy jako potencjalnie przydatne do porównania pośredniego. Z powodu zastosowania w badaniu [31] karbamazepiny o standardowym uwalnianiu oraz innych różnic w metodyce badań nie było możliwe przeprowadzenie

porównania pośredniego (patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdział 16.4.). Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu porównywano z karbamazepiną (o standardowym lub przedłużonym uwalnianiu). Zatem, nie jest możliwe przeprowadzenie porównania bezpośredniego, jak i pośredniego lewetyracetamu względem walproinianu sodu (o standardowym i o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.

### **7.2.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) lub walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby**

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego lewetyracetamu względem walproinianu sodu (o standardowym i o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką podjęto próbę zestawienia wyników dla tych substancji względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako podanie placebo). Podczas przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono jednak badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których bezpośrednio porównywano zastosowanie lewetyracetamu względem naturalnego przebiegu choroby. Z powyższych względów niemożliwe jest przedstawienie zestawienia wyników porównania: lewetyracetamu z naturalnym przebiegiem choroby oraz walproinianu sodu (o standardowym lub przedłużonym uwalnianiu) z naturalnym przebiegiem choroby.

### **7.3. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką**

#### **7.3.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie, pośrednie**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą) umożliwiających bezpośrednie

porównanie lewetyracetamu względem kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Z tego względu podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego między lewetyracetamem i kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu) z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych pod kątem identyfikacji publikacji potencjalnie przydanych do porównania pośredniego po stronie lewetyracetamu zidentyfikowano wcześniej uwzględnione badania kliniczne dotyczące jego porównania z karbamazepiną o kontrolowanym (przedłużonym uwalnianiu) [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14] (badania RCT) oraz o standardowym uwalnianiu [12] (badanie non-RCT). Po stronie kwasu walproinowego zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne [25]-[27], w którym porównywano go z zastosowaniem karbamazepiny w analizowanym wskazaniu. W badaniu [25]-[27] zastosowano kwas walproinowy i karbamazepinę o standardowym uwalnianiu, a badanie opublikowano jedynie w formie doniesień konferencyjnych. Z tego względu ostatecznie odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy lewetyracetamem i kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką (patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdział 16.4.).

### **7.3.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) lub kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby**

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego lewetyracetamu względem kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką podjęto próbę przedstawienia zestawienia wyników dla tych substancji względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako podanie placebo). Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, w których porównywano lewetyracetam względem naturalnego przebiegu choroby, rozumianego np. jako podanie placebo. Z tego względu niemożliwe jest przedstawienie zestawienia wyników porównania lewetyracetamu z naturalnym przebiegiem choroby z wynikami porównania kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu) z naturalnym przebiegiem choroby w analizowanym wskazaniu.

#### **7.4. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką**

##### **7.4.1. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie, pośrednie**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych i badań o niższej wiarygodności) umożliwiających bezpośrednie porównanie lewetyracetamu względem kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Z tego względu podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego między lewetyracetamem i kwasem walproinowym podawanym w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych pod kątem identyfikacji publikacji potencjalnie przydanych do porównania pośredniego po stronie lewetyracetamu zidentyfikowano wcześniej uwzględnione badania kliniczne dotyczące jego porównania z karbamazepiną o kontrolowanym (przedłużonym uwalnianiu) [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14] (badania RCT) oraz o standardowym uwalnianiu [12] (badanie non-RCT). Po stronie kwasu walproinowego podawanego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne [28]-[29], [30], w których połączenie to porównywano z zastosowaniem karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu w analizowanym wskazaniu. Zatem, przeanalizowano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy badaniami [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14] (lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu) i [28]-[29], [30] (kwas walproinowy podawany w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu). Ostatecznie odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy lewetyracetamem i kwasem walproinowym podawanym w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką (patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdział 16.4.).

##### **7.4.2. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) lub kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w**

## **monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby**

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego lewetyracetamu względem kwasu walproinowego podawanego w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnice uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką podjęto próbę przedstawienia zestawienia wyników dla tych substancji względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako podanie placebo).

Nie odnaleziono jednak żadnych badań klinicznych, w których porównywano lewetyracetam względem naturalnego przebiegu choroby, rozumianego np. jako podanie placebo. Z tego względu niemożliwe jest przedstawienie zestawienia wyników porównania lewetyracetamu z naturalnym przebiegiem choroby z wynikami porównania kwasu walproinowego podawanego w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu z naturalnym przebiegiem choroby.

### **7.5. Analiza efektywności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne [13]-[14] i [15]-[19], w których bezpośrednio porównano lewetyracetam w postaci tabletek z lamotryginą w formie tabletek w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

W badaniu [15]-[19] porównano efektywność kliniczną lewetyracetamu (tabletki) z lamotryginą (tabletki) w analizowanym wskazaniu w populacji dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, co stanowi ograniczenie badania, ponieważ zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Vetira® [36] lewetyracetam stosowany jest od 16. roku życia, ponadto w badaniu uwzględniono również pacjentów z napadami uogólnionymi oraz niesklasyfikowanymi. Wyniki badania przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [15], 3 doniesieniach konferencyjnych [16], [17], [18] oraz na stronie rejestru badań klinicznych [19]. W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce 2 000 mg/dobę lub lamotryginę w dawce 200 mg/dobę, możliwe było dostosowanie dawki leku do potrzeb pacjentów i jej wzrost odpowiednio o 500 mg/dobę (lewetyracetam) lub o 50 mg/dobę (lamotrygina). Zastosowane w badaniu dawki były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Vetira® [36] i Epirigine® [210].

W badaniu [15]-[19] oceniano następujące punkty końcowe:



- z zakresu skuteczności klinicznej: odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie pierwszych 6 tygodni od randomizacji (główny punkt końcowy), odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie 16 ostatnich tygodni (od 11. tygodni do końca badania) i w ciągu całego okresu trwania badania (od randomizacji do końca badania), czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego (od randomizacji do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w okresie 26 tygodni trwania badania), odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu, czas trwania udziału w badaniu (od randomizacji do zakończenia badania lub do czasu rezygnacji z jego udziału), jakość życia oceniana w oparciu o kwestionariusz QOLIE-10 (dodatkowe punkty końcowe),
- z zakresu profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania i populacji PP zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy nie naruszyli w istotnym stopniu protokołu badania (masa ciała poniżej wyznaczonej wartości, wcześniejsze leczenie przez ponad 6 miesięcy, czas trwania leczenia poniżej 24 tygodni, dawka lewetyracetamu przekraczająca dawkę docelową o 1 000 mg/dobę lub dawka lamotryginy przekraczająca dawkę docelową o 100 mg/dobę). Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako populacja pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 26 tygodni [15].

W badaniu [13]-[14] porównano efektywność kliniczną lewetyracetamu (tabletki) z lamotryginą (tabletki) oraz z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w analizowanym wskazaniu w populacji osób starszych po 60. roku życia, a badanie opublikowano jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego [13] oraz na stronie rejestru badań klinicznych [14]. Charakterystykę badania przedstawiono w rozdziale dotyczącym porównania lewetyracetamu z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu stosowano lewetyracetam w postaci tabletek w dawce 250 mg/dobę w 1.-2. tygodniu, w dawce 500 mg/dobę w 3.-4. tygodniu, w dawce 750 mg/dobę w 5. tygodniu, w dawce 1 000 mg/dobę w 6. tygodniu i 500 - 3 000 mg/dobę w fazie podtrzymującej leczenie (7.-58. tydzień). Natomiast, lamotryginę w formie tabletek stosowano w dawce 25 mg/dobę w 1.-2. tygodniu, w dawce 50 mg/dobę w 3.-4. tygodniu, w dawce 75 mg/dobę w 5. tygodniu, w dawce 100 mg/dobę w 6. tygodniu i 50 - 300 mg/dobę w fazie podtrzymującej leczenie (7.-58. tydzień) [14]. Stosowane w badaniach dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Vetira® [36] i Epirigine® [210]. Wyniki podano dla populacji ITT i PP (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 58 tygodni [14].

Ze względu na różnice w populacji (wiek  $\geq 60$  lat [13]-[14] vs wiek  $\geq 12$  lat [15]-[19]), czasie trwania



badań (58 tygodni [13]-[14] vs 26 tygodni [15]-[19]), stosowane dawki leków (lewetyracetam w dawce 500 – 3 000 mg/dobę [13]-[14] vs 2 000 mg/dobę [15]-[19] i lamotrygina w dawce 50 – 300 mg/dobę [13]-[14] vs 200 mg/dobę [15]-[19]) oraz stan publikacji (badanie nieopublikowane w formie pełnotekstowej [13]-[14] i badanie opublikowane w formie pełnotekstowej [15]-[19]), agregacja wyników obu badań [13]-[14] vs [15]-[19] w opinii analityków jest przeciwwskazana.

### 7.5.1. Analiza skuteczności klinicznej lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

#### Porównanie skuteczności klinicznej lewetyracetamu w zakładanej dawce 2 000 mg/dobę vs lamotryginy w zakładanej dawce 200 mg/dobę - badanie [15]-[19]

##### Brak napadów padaczkowych i ukończenie udziału w badaniu

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych i którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15].

Analizowany parametr kliniczny	Populacja	Grupa badana Lewetyracetam [n/N (%)]	Grupa kontrolna Lamotrygina [n/N (%)]	RB [95% CI]* RR [95% CI]^ HR [95% CI]^	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Brak napadów padaczkowych w okresie 6 tygodni	ITT	139/206 (67,5)	130/203 (64,0)	RB=1,05 [0,92; 1,21]* RR=1,05 [0,92; 1,21]^	>0,05* 0,47^	-
	PP	97/116 (83,6)	103/129 (79,8)	RB=1,05 [0,93; 1,18]* RR=1,05 [0,93; 1,18]^	>0,05* 0,51^	-
Brak napadów padaczkowych w okresie 16 tygodni (11.-26. tydzień)	ITT	107/206 (51,9)	113/203 (55,7)	RB=0,93 [0,78; 1,12]* RR=0,93 [0,78; 1,12]^	>0,05* 0,49^	-
Brak napadów padaczkowych w okresie 26 tygodni	ITT	93/206 (45,2)	97/203 (47,8)	RB=0,94 [0,77; 1,16]* RR=0,94 [0,77; 1,16]^	>0,05* 0,62^	-
				HR=0,86 [0,61; 1,22]^	0,40^	-
Ukończenie udziału w badaniu	ITT	130*/206 (63,1)	145*/203 (71,4)	RB=0,88 [0,77; 1,01]*	>0,05 0,07^	-
				HR=1,34 [0,95; 1,88]^	0,10^	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane przez Autorów publikacji [15] obliczone z zastosowaniem testu Fishera.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między grupą badaną leczoną lewetyracetamem (tabletki) i grupą kontrolną otrzymującą lamotryginę (tabletki) w zakresie odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia (zarówno w populacji ITT, jak i PP), w okresie 16 ostatnich tygodni leczenia i w całym okresie leczenia oraz w zakresie odsetka pacjentów, którzy ukończyli udział w leczeniu.

Nie obliczono mediany czasu do wystąpienia pierwszego napadu z powodu braku wystarczającej ilości danych [15].

### Ocena jakości życia

**Tabela 27. Ocena jakości życia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP) [15].**

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Lewetyracetam N=148 [średnia±SD]	Grupa kontrolna Lamotrygina N=155 [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p*
Jakość życia	Wartości wstępne	2,5±0,9	2,5±0,9	0,0 [-0,20; 0,20]	>0,05
	Koniec badania	2,2±0,9	2,2±0,9		

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie stwierdzono istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca lamotryginę (tabletki)) w odniesieniu do oceny jakości życia, zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i na jego zakończenie.

Zmiany w jakości życia nie były istotne statystycznie ( $p=0,69$ ) w obu grupach [15].

### Dodatkowe analizy

Dodatkowe analizy *post hoc* nie wykazały istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca lamotryginę (tabletki)) w zakresie efektywności klinicznej ogółem (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) w zależności od analizowanej grupy wiekowej (12-17 lat vs 18-59 lat vs  $\geq 60$  lat), jak i rodzaju napadów padaczkowych (ogniskowe vs uogólnione vs niesklasyfikowane) i ich częstości występowania (pacjenci z pierwszym napadem padaczkowym i dużym ryzykiem wystąpienia kolejnych vs pacjenci z co najmniej 2 napadami padaczkowymi) [15].

Ryzyko wystąpienia kolejnego napadu padaczkowego było istotnie statystycznie ( $p=0,02$ ) większe w grupie starszych pacjentów (7/67; 10,5%) w porównaniu do młodszych osób (76/309; 24,6%) oraz było istotnie statystycznie ( $p=0,01$ ) większe w grupie pacjentów, u których wystąpił 1 napad padaczkowy z dużym ryzykiem wystąpienia kolejnych napadów (11/85; 12,9%) w porównaniu do grupy chorych ze zdiagnozowaną padaczką (83/322; 25,8%). Natomiast, ryzyko wystąpienia kolejnego napadu padaczkowego było porównywalne ( $p > 0,05$ ) wśród pacjentów z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym w porównaniu do chorych z napadami uogólnionymi lub niesklasyfikowanymi w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (20/206; 9,7%) i w grupie kontrolnej otrzymującej lamotryginę (28/203; 13,2%) [15].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



## **Porównanie skuteczności klinicznej lewetyracetamu w zakresie dawek 500 - 3 000 mg/dobę vs lamotryginy w zakresie dawek 50 - 300 mg/dobę - badanie [13]-[14]**

### Ukończenie udziału w badaniu i odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych

**Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu oraz pozostali wolni od napadów padaczkowych do 30. lub 58. tygodnia trwania badania w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam [n/N (%)]	Grupa kontrolna Lamotrygina [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie udziału w badaniu	75/122 (61*)	65/117 (56*)	1,11 [0,89; 1,38]	>0,05	-
Brak napadów padaczkowych	do 30. tygodnia	59*/122 (48)	0,99 [0,76; 1,29]	>0,05	-
	do 58. tygodnia	52*/122 (43)	1,13 [0,83; 1,55]	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między grupą badaną leczoną lewetyracetamem (tabletki) i grupą kontrolną otrzymującą lamotryginę (tabletki) w zakresie odsetka pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu oraz odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie do 30. tygodnia i w okresie całego trwania badania (do 58. tygodnia).

### Kontynuacja leczenia

**Tabela 29. Średni odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=122 [średnia (95% CI)]^	Grupa kontrolna Lamotrygina N=117 [średnia (95% CI)]^	MD [95% CI]*	Wartość p^
Kontynuacja leczenia [%]	0,61 [0,53; 0,70]	0,56 [0,47; 0,65]	0,05	0,3615

\* wartości obliczone przez autorów analizy, brak możliwości obliczenia wartości p z powodu braku wartości SD/SE. ^ wartości podane przez Autorów publikacji [14] obliczone z zastosowaniem testu Fishera.

**Nie stwierdzono istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między grupą badaną leczoną lewetyracetamem (tabletki) i grupą kontrolną otrzymującą lamotryginę (tabletki) w zakresie średniego odsetka pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

### Czas do rezygnacji z leczenia i czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego

Czas do rezygnacji z leczenia i udziału w badaniu nie został obliczony dla grupy badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) oraz dla grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki), ponieważ zbyt mało pacjentów zrezygnowało z leczenia, aby dokonać odpowiednich obliczeń [14].

Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego nie został obliczony dla porównywanych grup (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca lamotryginę (tabletki)), ponieważ zbyt mało pacjentów doświadczyło napadów padaczkowych, aby dokonać odpowiednich obliczeń [14].

### Częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego

**Tabela 30. Liczba napadów padaczkowych i proporcja dni bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58. tydzień) w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam [N/ proporcja]^	Grupa kontrolna Lamotrygina [N/ proporcja]^	Różnica/MD [95% CI]*	Wartość p
Liczba napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego	168 (N=75)	130 (N=65)	Różnica=38	-
Proporcja dni bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego	0,99 (N=91)	0,99 (N=91)	MD=0,00	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy, brak możliwości obliczenia wartości p z powodu braku wartości SD/SE.

Z powodu braku wystarczających danych nie było możliwości obliczenia istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami. Proporcja dni bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego jest taka sama, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) między porównywanymi grupami.

### Ocena jakości życia

**Tabela 31. Ocena jakości życia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=90 [średnia±SD]	Grupa kontrolna Lamotrygina N=89 [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p*
Lęk związany z występowaniem napadów padaczkowych	85,1±19,89	75,0±26,26	<b>10,1 [3,28; 16,92]</b>	<b>&lt;0,05</b>
Ogólna ocena jakości życia	67,2±21,76	67,1±20,96	0,1 [-6,16; 6,36]	>0,05
Samopoczucie	72,0±19,42	67,4±20,25	4,6 [-1,21; 10,41]	>0,05
Poziom energii/ jej braku	60,8±21,03	59,8±22,07	1,0 [-5,31; 7,31]	>0,05
Zdolności poznawcze	75,1±19,48	68,0±21,11	<b>7,1 [1,15; 13,05]</b>	<b>&lt;0,05</b>
Efekty leczenia	77,6±26,78	72,6±30,34	5,0 [-3,38; 13,38]	>0,05
Funkcjonowanie społeczne	81,1±19,23	76,7±24,28	4,4 [-2,01; 10,81]	>0,05
Ogólna ocena	73,9±15,89	69,1±17,12	4,8 [-0,13; 9,73]	>0,05
Ocena zdrowia	69,5±19,28	67,5±19,84	2,0 [-3,73; 7,73]	>0,05

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki), ocena jakości życia była istotnie statystycznie ( $p>0,05$ ) lepsza** w zakresie: oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych i zdolności poznawczych.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca lamotryginę (tabletki)) w odniesieniu do pozostałych aspektów oceny jakości życia: ogólnej oceny jakości życia, samopoczucia, poziomu energii/ jej braku, efektów leczenia, funkcjonowania społecznego, ogólnej oceny i oceny zdrowia.

## Ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS oraz ocena zdolności poznawczych

**Tabela 32. Ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS oraz ocena zdolności poznawczych w teście EpiTrack w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam [średnia±SD]	Grupa kontrolna Lamotrygina [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zdolności poznawcze (skala PNS)	22,2±12,52 (N=90)	23,7±11,44 (N=89)	-1,5 [-5,01; 2,01]	>0,05
Zdolności somato-motoryczne	10,5±5,53 (N=90)	10,8±5,42 (N=89)	-0,3 [-1,90; 1,30]	>0,05
Ogólna ocena w skali PNS	32,7±16,81 (N=90)	34,5±15,67 (N=89)	-1,8 [-6,56; 2,96]	>0,05
Zdolności poznawcze (test EpiTrack)	26,0±7,22 (N=84)	25,4±6,82 (N=85)	0,6 [-1,52; 2,72]	>0,05

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie stwierdzono istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca lamotryginę (tabletki)) w odniesieniu do oceny: zdolności poznawczych w skali PNS, zdolności somato-motorycznych, ogólnej oceny w skali PNS, zdolności poznawczych w teście EpiTrack.

**Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono wpływ leczenia na zdolności poznawcze mierzone w teście EpiTrack w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam [n/N (%)*]	Grupa kontrolna Lamotrygina [n/N (%)*]	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]	
Zdolności poznawcze	bez zmian ( $\geq 29$ punktów)	38/84 (45)	31/85 (36)	RB=1,24 [0,86; 1,80]	>0,05	-
	graniczne zmiany (26-28 punktów)	10/84 (12)	15/85 (18)	RR=0,67 [0,32; 1,39]	>0,05	-
	pogorszenie ( $\leq 25$ punktów)	36/84 (43)	39/85 (46)	RR=0,93 [0,66; 1,31]	>0,05	-
Zmiany w zdolnościach poznawczych	poprawa ( $\geq 5$ punktów)	15/82 (18)	15/81 (19)	RB=0,99 [0,52; 1,87]	>0,05	-
	brak zmian (-3 do 4 punktów)	61/82 (74)	53/81 (65)	RR=1,14 [0,93; 1,41]	>0,05	-
	pogorszenie ( $\leq -4$ punktów)	6/82 (7)	13/81 (16)	RR=0,46 [0,19; 1,10]	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca lamotryginę (tabletki)) w odsetku pacjentów, u których nie stwierdzono zmian w zdolnościach poznawczych lub uległy one poprawie lub pogorszeniu.

## 7.5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

### Porównanie skuteczności klinicznej lewetyracetamu w zakładanej dawce 2 000 mg/dobę vs lamotrygina w zakładanej dawce 200 mg/dobę

#### *Badanie [15]-[19]*

Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane oraz poszczególne rodzaje działań niepożądanych w grupie badanej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=204 [n (%)]	Grupa kontrolna Lamotrygina N=201 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH/NTT [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	17 (8,3*)	8 (4,0*)	2,09 [0,95; 4,66]	>0,05* 0,07^	-
Działania niepożądane (ogółem)	152* (74,5)	142* (70,6)	1,05 [0,94; 1,19]	>0,05* 0,38^	-
Ciężkie działania niepożądane	15 (7,4*)	20 (10,0*)	0,74 [0,39; 1,39]	>0,05* 0,40^	-
Zmęczenie	67 (32,8)	33 (16,4)	<b>2,00 [1,39; 2,90]</b>	<b>&lt;0,05* &lt;0,001^</b>	<b>NNH=7 [5; 13]</b>
Ból głowy	47 (23,0)	56 (27,9)	0,83 [0,59; 1,15]	>0,05* 0,47^	-
Zawroty głowy typu błędnikowego	35 (17,2)	39 (19,4)	0,88 [0,59; 1,33]	>0,05* 0,72^	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	35 (17,2)	27 (13,4)	1,28 [0,81; 2,02]	>0,05* 0,34^	-
Zaburzenia snu	22 (10,8)	33 (16,4)	0,66 [0,40; 1,08]	>0,05* 0,17^	-
Agresja	18 (8,8)	5 (2,5)	<b>3,55 [1,40; 9,09]</b>	<b>&lt;0,05* 0,006^</b>	<b>NNH=16 [9; 51]</b>
Depresja	10 (4,9)	6 (3,0)	1,64 [0,63; 4,28]	>0,05* 0,32^	-
Oslabienie	10 (4,9)	8 (4,0)	1,23 [0,51; 2,97]	>0,05* 0,64^	-
Wysypka	9 (4,4)	19 (9,5)	<b>0,47 [0,22; 0,99]</b>	<b>&lt;0,05* 0,08^</b>	<b>NNT=20 [10; 1015]</b>
Nudności	9 (4,4)	19 (9,5)	<b>0,47 [0,22; 0,99]</b>	<b>&lt;0,05* 0,08^</b>	<b>NNT=20 [10; 1015]</b>
Biegunka	6 (2,9)	10 (5,0)	0,59 [0,23; 1,54]	>0,05* 0,45^	-
Drżenie	6 (2,9)	15 (7,5)	<b>0,39 [0,16; 0,96]</b>	<b>&lt;0,05* 0,08^</b>	<b>NNH=23 [11; 469]</b>

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane przez Autorów publikacji [15] obliczone z zastosowaniem testu Chi<sup>2</sup>.

#### **W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki), istotnie statystycznie (p<0,05):**

- **mniejszy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: wysypki i nudności,
- **większy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: zmęczenia, agresji, drżenia.

Zatem, stosowanie lewetyracetamu (tabletki), zamiast lamotryginy (tabletki), spowoduje, że 1 pacjent na:

- 7 chorych doświadczy wystąpienia zmęczenia,
- 16 chorych doświadczy wystąpienia agresji,

- 23 chorych doświadczy wystąpienia drżenia,
- 20 chorych (w każdym przypadku) nie doświadczy wystąpienia wysypki i nudności, w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca lamotryginę (tabletki)) w odniesieniu do ryzyka:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- wystąpienia ciężkich działań niepożądanych,
- wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych działań niepożądanych: bólu głowy, zawrotów głowy typu błędnikowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zaburzeń snu, depresji, osłabienia, biegunki.

Oceniono, że większość ciężkich działań niepożądanych nie była związana z zastosowanym leczeniem [15].

### **Porównanie skuteczności klinicznej lewetyracetamu w zakresie dawek 500 - 3 000 mg/dobę vs lamotrygina w zakresie dawek 50 - 300 mg/dobę**

#### *Badanie [13]-[14]*

**Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie oraz poszczególne rodzaje działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [14].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=122 [n (%)]	Grupa kontrolna Lamotrygina N=117 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Działania niepożądane (ogółem)	108 (88,52*)	110 (94,02*)	0,96 [0,88; 1,05]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	33 (27,05)	32 (27,35)	0,99 [0,65; 1,50]	>0,05	-
Zaparcia	2 (1,64)	5 (4,27)	0,38 [0,09; 1,68]	>0,05	-
Biegunka	9 (7,38)	14 (11,97)	0,62 [0,28; 1,34]	>0,05	-
Suchość w ustach	1 (0,82)	7 (5,98)	<b>0,14 [0,02; 0,83]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=20 [9; 133]</b>
Nudności	11 (9,02)	17 (14,53)	0,62 [0,31; 1,25]	>0,05	-
Wymioty	5 (4,10)	7 (5,98)	0,69 [0,24; 1,99]	>0,05	-
Zmęczenie	31 (25,41)	23 (19,66)	1,29 [0,81; 2,08]	>0,05	-
Zaburzenia chodu	8 (6,56)	5 (4,27)	1,53 [0,54; 4,36]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	0 (0)	7 (5,98)	<b>Peto OR=0,12 [0,03; 0,55]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=17 [9; 36]</b>
Zapalenie nosogardzieli	20 (16,39)	8 (6,84)	<b>2,40 [1,13; 5,16]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11 [6; 69]</b>
Zakażenie dróg moczowych	3 (2,46)	1 (0,85)	2,88 [0,42; 19,94]	>0,05	-
Upadek	1 (0,82)	6 (5,13)	<b>0,16 [0,03; 0,99]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=24 [10; 3280]</b>
Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	4 (3,28)	5 (4,27)	0,77 [0,23; 2,58]	>0,05	-
Bóle stawów	7 (5,74)	10 (8,55)	0,67 [0,27; 1,65]	>0,05	-
Bóle pleców	9 (7,38)	7 (5,98)	1,23 [0,49; 3,11]	>0,05	-
Bóle mięśni	2 (1,64)	8 (6,84)	<b>0,24 [0,06; 0,97]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=20 [9; 769]</b>
Bóle kończyn	8 (6,56)	7 (5,98)	1,10 [0,43; 2,83]	>0,05	-
Drgawki	5 (4,10)	11 (9,40)	0,44 [0,16; 1,16]	>0,05	-
Zawroty głowy	35 (28,69)	36 (30,77)	0,93 [0,63; 1,38]	>0,05	-



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam N=122 [n (%)]	Grupa kontrolna Lamotrygina N=117 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Padaczka	19 (15,57)	14 (11,97)	1,30 [0,69; 2,46]	>0,05	-
Napady typu <i>grand mal</i>	1 (0,82)	7 (5,98)	<b>0,14 [0,02; 0,83]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=20 [9; 133]</b>
Bóle głowy	31 (25,41)	29 (24,79)	1,03 [0,66; 1,59]	>0,05	-
Zaburzenia pamięci	5 (4,10)	5 (4,27)	0,96 [0,30; 3,03]	>0,05	-
Napady częściowe	1 (0,82)	8 (6,84)	<b>0,12 [0,02; 0,72]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=17 [9; 68]</b>
Drżenie	6 (4,92)	6 (5,13)	0,96 [0,33; 2,75]	>0,05	-
Zaburzenia snu	4 (3,28)	9 (7,69)	0,43 [0,14; 1,27]	>0,05	-
Depresja	4 (3,28)	4 (3,42)	0,96 [0,27; 3,43]	>0,05	-
Niewydolność nerek	9 (7,38)	8 (6,84)	1,08 [0,44; 2,63]	>0,05	-
Kaszel	9 (7,38)	8 (6,84)	1,08 [0,44; 2,63]	>0,05	-
Świąd	5 (4,10)	9 (7,69)	0,53 [0,19; 1,47]	>0,05	-
Wysypka	7 (5,74)	2 (1,71)	3,36 [0,81; 14,04]	>0,05	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Jeśli w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

### W grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki), istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- **mniejszy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: suchości w ustach, zapalenia oskrzeli, upadków, bólu mięśni, napadów padaczkowych typu *grand mal*, napadów padaczkowych częściowych,
- **większy** odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia zapalenia nosogardzieli.

Zatem, stosowanie lewetyracetamu (tabletki), zamiast lamotryginy (tabletki), spowoduje, że 1 pacjent na:

- 17 chorych (w każdym przypadku) nie doświadczy wystąpienia zapalenia oskrzeli lub napadów padaczkowych częściowych,
  - 20 chorych (w każdym przypadku) nie doświadczy wystąpienia suchości w ustach, bólu mięśni, napadów padaczkowych typu *grand mal*,
  - 24 chorych nie doświadczy wystąpienia upadku,
  - 11 chorych doświadczy wystąpienia zapalenia nosogardzieli,
- w okresie obserwacji wynoszącym 58 tygodni.

**Nie wykazano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona lewetyracetamem (tabletki) vs grupa kontrolna otrzymująca lamotryginę (tabletki)) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- ciężkich działań niepożądanych,
- działań niepożądanych ogółem,
- poszczególnych działań niepożądanych: zapań, biegunki, nudności, wymiotów, zmęczenia, zaburzeń chodu, zakażenia dróg moczowych, wzrostu stężenia gamma-glutamylotransferazy, bólu stawów, bólu pleców, bólu kończyn, drgawek, zawrotów głowy, padaczki, bólu głowy, zaburzeń pamięci, drżenia, zaburzeń snu, depresji, niewydolności nerek, kaszlu, świądu, wysypki.



## **8. Badania o niższej wiarygodności**

W trakcie przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej czy opisy przypadków) z zastosowaniem lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

## 9. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vetira<sup>®</sup> (lewetyracetam), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach RCT niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Vetira<sup>®</sup> (lewetyracetam) w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*<sup>®</sup>.

### 9.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Vetira<sup>®</sup> (lewetyracetam, roztwór doustny) [36]**

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

W monoterapii, u 49,8% pacjentów wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie i senność.

U 14% pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 16 lat) leczonych lewetyracetamem, oraz odpowiednio u 26% i 21% pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z napadami częściowymi przyjmujących placebo, opisano zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych o ponad 25%.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt >1 miesiąca) i po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej według częstości występowania oraz układów i narządów. W badaniach klinicznych, częstość występowania została określona w następujący sposób: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu są niewystarczające, żeby jednoznacznie oszacować częstość występowania działań niepożądanych w leczonej populacji.

**Tabela 36. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem lewetyracetamu [36].**

Układ narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Trombocytopenia	Często
	Leukopenia, neutropenia, pancytopenia (z zaobserwowanym w kilku przypadkach zahamowaniem czynności szpiku kostnego)	Nieznana
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Jadłowstręt, zwiększenie masy ciała	Często
	Utrata masy ciała	Nieznana
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Pobudzenie, depresja, chwiejność emocjonalna/ zmiany nastroju, wrogość/ agresywność, bezsenność, nerwowość/ drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia	Często
	Nieprawidłowe zachowanie, uczucie gniewu, lęk, splątanie, omamy, zaburzenia psychotyczne, samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Senność	Bardzo często
	Niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkineza, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci	Często
	Parestezja, choreoatetoz, dyskineza	Nieznana
<b>Zaburzenia oka</b>	Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Często
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Zawroty głowy	Często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Nasilenie kaszlu	Często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty	Często
	Zapalenie trzustki	Nieznana
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	Nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Wysypka, wyprysk, świąd	Często
	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy i łysienie	Nieznana
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból mięśni	Często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Astenia/ zmęczenie	Bardzo często
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Przypadkowe urazy	Często

Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu jest większe w przypadku jednoczesnego podawania topiramatu i lewetyracetamu. W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu.

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne piroolidonów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Kepra® (lewetyracetam, roztwór doustny) [37]**

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Kepra® wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych na padaczkę, u których stosowano w terapii wspomagającej i w monoterapii.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt >1 miesiąca) i po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione w tabeli poniżej, według częstości występowania oraz układów i narządów. W badaniach klinicznych częstość występowania została określona w następujący sposób: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 37. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem lewetyracetamu [37].**

Klasyfikacja układów i narządów według MedDra	Częstość występowania			
	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	-	-	Infekcje
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	małopłytkowość, leukopenia	pancytopenia, neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	jadłowstręt	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała	-
Zaburzenia psychiczne	-	depresja, wrogość/ agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/ drażliwość	próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia zachowania, omamy, uczucie złości, splątanie, napady paniki, chwiejność emocjonalna/ wahania nastroju, pobudzenie	samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia
Zaburzenia układu nerwowego	senność, bóle głowy	drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drżenie	niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów/ ataksja, parestezja, zaburzenia koncentracji uwagi	choreoatetozą, dyskineza, hiperkineza
Zaburzenia oka	-	-	podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	kaszel	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności	-	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka	łysienie, wyprysk, świąd	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	osłabienie mięśni, ból mięśni	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	astenia/ zmęczenie	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	-	urazy	-

Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu jest większe w przypadku jednoczesnego podawania topiramatu i lewetyracetamu. W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu. W kilku przypadkach pancytopenii zaobserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego.

### **URPL [38], [39]**

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono 2 ostrzeżenia [38], [39] opublikowane w 2010 roku, dotyczące możliwości wystąpienia błędu dawkowania podczas stosowania roztworu doustnego Keppra® w związku ze zmianą oznaczenia podziałek na strzykawkach oraz pojawieniem się nowych opakowań leku dla niemowląt i dzieci w wieku do 4 lat.

### **EMA [40] - Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa**

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Keppra® (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to senność i astenia (osłabienie) lub uczucie zmęczenia. Preparatu Keppra® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na lewetyracetam lub inne pochodne piroolidynowe (leki o podobnej budowie jak lewetyracetam) lub na którykolwiek składnik preparatu.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*; CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Keppra® przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu do obrotu.

### **FDA [41], [42], [43], [44]**

Na stronach FDA zidentyfikowano również 2 ostrzeżenia dotyczące stosowania preparatu Keppra® (lewetyracetam) w połączeniu z preparatem Kaletra® (lopinawir/ rytonawir) [41], [42]. FDA i Podmiot odpowiedzialny (UCB Pharma) w roku 2003 powiadomiły służby zdrowia o możliwościach wystąpienia błędów w dawkowaniu podczas stosowania leku przeciwpadaczkowego Keppra® (lewetyracetam) oraz leku antyretrowirusowego Kaletra® (lopinawir z rytonawirem). Podkreślają one, że należy mieć na uwadze fakt, iż pacjenci otrzymujący nieprawidłowe dawkowanie leków byłiby nadmiernie narażeni na niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, pacjenci z padaczką, którzy nie otrzymają leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość błędu podania nieprawidłowej dawki leku będą leczeni w sposób niewystarczający i mogą u nich wystąpić poważne konsekwencje, m.in. w postaci stanów padaczkowych.

W 2009 roku FDA opublikowała ostrzeżenie [43] dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych: karbamazepina, felbamat, gabapentyna, lamotrygina, **lewetyracetam**, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramatu, walproinian, zonisamid, w związku z 2-krotnie większym ryzykiem popełnienia

samobójstwa przez pacjentów z padaczką, zaburzeniami psychicznymi i innymi schorzeniami (np. migreną lub bólem neuropatycznym) przyjmujących te leki (0,43%) w porównaniu do chorych otrzymujących aktywne placebo (0,22%).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Kepra® [44] przedstawiono dane pochodzące z badań klinicznych zawarte w zasadniczej części analizy.

### **Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [45]**

Poniżej w tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane w trakcie stosowania lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego.

**Tabela 38. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem lewetyracetamu [45].**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia w pracy serca	Migotanie przedsionków, palpitacje
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota, szumy uszne
Zaburzenia układu endokrynnego	Nieprawidłowości w wydzielaniu hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia oka	Kurcze powieki, zwyrodnienie plamki żółtej, światłowstręt, zaburzenia ostrości widzenia, zaburzenia widzenia
Zaburzenia żołądek i jelita	Bóle podbrzusza, bóle górnej części brzucha, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zaparcie, biegunka, niestrawność, ból w nadbrzuszu, perforacja żołądka, nieżyt żołądka, hipertrofia dziąseł, nudności, martwicze zapalenie jelita grubego, obrzęk jamy ustnej, zapalenie trzustki, nadmierne wydzielanie śliny, zapalenie jamy ustnej, choroba języka, przebarwienia zębów, choroba zębów, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzenia chodu, osłabienie, zgon, nieskuteczność leczenia, interakcje międzylekowe, zahamowanie interakcji międzylekowych, zmęczenie, uczucie zimna, pienie się w ustach, hipotermia, nieefektywność leku, nieoczekiwana odpowiedź na leczenie, nieoczekiwana odpowiedź na leczenie wobec zamiennika leku, pragnienie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby, ból wątroby, zapalenie wątroby, choroba wątroby
Zaburzenia układu odpornościowego	Alergia na pokarm
Zakażenia i zapasożycenia	Próchnica zębów, zapalenie żołądka i jelit, nieżyt nosa, zakażenie dróg moczowych
Zranienia i zatrucia	Przypadkowa ekspozycja na lek, ekspozycja na lek w czasie ciąży, niewłaściwa droga podania leku, zamierzone nieprawidłowe zastosowanie leku, samookaleczenie
Badania laboratoryjne	Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej, wzrost stężenia bilirubiny we krwi, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, wzrost stężenia jonów sodowych we krwi, wzrost stężenia leku, wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy, fluktuacje w wartościach międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, wzrost masy ciała
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, hipoglikemia, hiponatremia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, opuchnięte stawy, zaburzenia mięśniowe, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśniowe, bóle karku
Nowotwory	Przerzutowy rak mózgu, nowotwór tarczycy
Zaburzenia układu nerwowego	Brak odczuwania smaku, amnezja, brak odczuwania zapachu, afazja, zaburzenia równowagi, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej, demencja, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, drgawki związane z odstawieniem leku, dyzartia, zaburzenia smaku, dyskineza, encefalopatia, padaczka, napady <i>Grand mal</i> , ból głowy, nadmierna senność, letarg, zaburzenia pamięci, zaburzenia motoryczne, miotonia, parestezja, zaburzenia węchu, polineuropatia, nadpobudliwość psychomotoryczna, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia sensoryczne, senność, stan epileptyczny, dyskineza późna, drżenie, zaburzenia pola widzenia
Zaburzenia ciąży i okołoporodowe	Poronienie zatrzymane, poronienie spontaniczne, zgon wewnątrzmaciczny, stan przedrzucawkowy, ciąża
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia zachowania, nietypowe sny, chwiejność uczuciowa, agresja, pobudzenie, gniew, lęk, apatia, samobójstwo, stan splątania, delirium, omamy, obniżenie nastroju, depresja, jąkanie, halucynacje, myślenie o zabójstwie, bezsenność, drażliwość, obniżone libido, obojętność, mania, zaburzenia psychiczne, wahania nastroju, nerwowość, koszmary nocne, obsesyjne myśli, paranoja, zaburzenia osobowości, objawy zaburzeń psychicznych, zaburzenia psychotyczne, zachowanie regresywne, zaburzenia snu, zagapienie, myśli samobójcze, próby samobójcze, napięcie, zaburzenia myślenia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Kamica nerkowa, częstomocz, zaburzenia funkcji nerek, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu	Zaburzenia erekcji, nasilona miesiączka, krwotok maciczny

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
rozrodczego i piersi	
Zaburzenia oddechowe i śródpiersia	Kaszel, bezdech, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, hipowentylacja, zwiększona sekrecja w górnych drogach oddechowych, ból gardła i krtani, zaburzenia oddychania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik, łysienie, wybroczyny, egzema, nadmierne owłosienie, łamliwość paznokci, obrzęk okołoooczodołowy, świąd, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka łuszczycopodobna, nietypowy zapach skóry, zespół Stevens-Johnson'a, pokrzywka
Zaburzenia społeczne	Zaburzenia psychiczne
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	Aborcja, wprowadzenie rurki gastrostomijnej, hospitalizacja
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie, krwiak, niedociśnienie tętnicze, obwodowe uczucie zimna

### **Health Canada, Thompson Micromedex®**

Na stronach internetowych *Health Canada* ([www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php)) oraz *Thompson Micromedex®* ([www.micromedex.com](http://www.micromedex.com)) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem lewetyracetamu.

## **9.2. Inne doniesienia naukowe (artykuły przeglądowe i badania kliniczne dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu)**

### **Badania kliniczne**

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu uwzględniono 22 badania kliniczne [46]-[68].

**Tabela 39. Badania kliniczne uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa dotyczące zastosowania lewetyracetamu [46]-[68].**

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<b>[46] Shallcross et al. 2011</b>			
Badanie prospektywne, którego celem była ocena wpływu lewetyracetamu na zdolności poznawcze dzieci urodzonych przez kobiety leczone tym lekiem w czasie ciąży. Podtyp IIIA	Dzieci w wieku poniżej 2 lat, których matki leczono w czasie ciąży przeciwpadaczkowo: lewetyracetamem N=51, walproinianem sodu N=44, zdrowe ochotniczki N=97.	Lewetyracetam w dawce 250 – 4 000 mg/dobę lub walproinian sodu w dawce 200 – 1 600 mg/dobę, stosowane w monoterapii.	Wyniki badania wskazują, że dzieci eksponowane w trakcie rozwoju płodowego na lewetyracetam stosowany przez matki w ramach leczenia przeciwpadaczkowego osiągały istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) lepsze wyniki od dzieci eksponowanych na działanie walproinianu sodu w zakresie oceny ich rozwoju oraz nie różniły się istotnie statystycznie ( $p = 0,62$ ) od dzieci z grupy kontrolnej, które nie były eksponowane na działanie leków przeciwpadaczkowych. Jedynie 8% dzieci z grupy eksponowanych na działanie lewetyracetamu i 40% dzieci eksponowanych na działanie walproinianu sodu uzyskało wyniki poniżej dolnej granicy przyjętego zakresu oceny prawidłowego rozwoju.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wykazały, że stosowanie lewetyracetamu przez ciężarne kobiety leczone przeciwpadaczkowo nie ma istotnego wpływu na rozwój ich dzieci. Z tego względu lewetyracetam może być preferowaną opcją terapeutyczną w porównaniu do np. walproinianu sodu, który stwarza większe ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwojowych u dzieci.		
<b>[47] Helmstaedter et al. 2008</b>			
Badanie prospektywne, mające na celu ocenę wpływu leczenia lewetyracetamem na zachowanie pacjentów z padaczką. Podtyp IIIA	Pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów) leczeni lewetyracetamem N=288, w wieku 38,4 lat (średnia), pacjenci z padaczką leczeni innymi lekami przeciwpadaczkowymi N=43, w wieku 25,3 lat (średnia).	Lewetyracetam stosowany w terapii wspomagającej (90% chorych) lub monoterapii (10% chorych), w średniej dawce 2 689 mg/dobę, średni czas trwania leczenia 2,3 lata, N=288, pacjenci z padaczką leczeni innymi lekami przeciwpadaczkowymi N=43: lamotrygina N=15, kwas walproinowy N=9, okskarbazepina N=8, karbamazepina N=6, topiramant N=3, pregabalina N=2.	W ocenie 40% pacjentów lewetyracetam jest skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym, jednak 59% chorych zgłosiło zmiany w zachowaniu występujące w czasie terapii lewetyracetamem. Zmiany w zachowaniu w trakcie leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi zgłosiło tylko 9% pacjentów. Obserwowane zmiany w zachowaniu podczas leczenia lewetyracetamem były pozytywne u 22% chorych i objęły: wzrost energii, czujności, aktywności oraz poprawę zdolności poznawczych, takich jak poprawa szybkości reakcji psychomotorycznych, koncentracji i pamięci. Negatywny wpływ lewetyracetamu na zachowanie pacjentów objął: utratę samokontroli, niepokój, zaburzenia snu i wzrost agresji. Dodatkowe analizy nie wykazały związku między obserwowanymi zmianami w zachowaniu i rodzajem padaczki, stosowanej terapii, dawki leków lub wcześniejszych zaburzeń psychicznych. Wykazano jednak związek między negatywnymi zachowaniami i słabszą kontrolą choroby, upośledzeniem umysłowym, impulsywnością i zespołem psychoorganicznym.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że leczenie lewetyracetamem wpływa na zachowanie pacjentów, zmiany mogą być zarówno pozytywne, jak i negatywne. Badanie wykazało również, że negatywny wpływ lewetyracetamu na zachowanie można przewidzieć w oparciu o zidentyfikowane czynniki predykcyjne.		
<b>[48] Helmstaedter et al. 2013</b>			
Badanie prospektywne, dotyczące oceny wpływu genetycznych predyspozycji do wystąpienia zaburzeń psychicznych u pacjentów leczonych lewetyracetamem. Podtyp IVC	Pacjenci z padaczką (ogniskowa, uogólniona), N=398, w wieku 38 lat (średnia).	Lewetyracetam stosowany w ramach terapii wspomagającej lub monoterapii (brak danych dotyczących dawkowania leku i czasu trwania leczenia).	W badaniu uwzględniono pacjentów z padaczką leczonych lewetyracetamem, u których wystąpiły zaburzenia psychiczne w trakcie leczenia. Wyniki badania wskazują, że istnieje związek między aktywnością dopaminergiczną i ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych w czasie leczenia lewetyracetamem. Pacjenci z dużym nasileniem zaburzeń psychiatrycznych (impulsywnością i agresją) posiadają warianty genów związane z obniżoną aktywnością dopaminergiczną neuronów.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania potwierdziły wcześniejsze obserwacje, że zaburzenia psychiczne, takie jak drażliwość i agresja występujące u niektórych pacjentów w czasie leczenia przeciwpadaczkowego lewetyracetamem mają podstawy genetyczne.		
<b>[49] Yilmaz et al. 2007</b>			
Badanie prospektywne, oceniające wpływ lewetyracetamu na aktywność motoryczną oraz jakość i ilość snu u pacjentów z padaczką i zdrowych ochotników. Podtyp IIC	Pacjenci z padaczką (napady częściowe) N=22 w wieku 18-72 lat, zdrowi ochotnicy N=12 w wieku 20-71 lat.	Lewetyracetam stosowany w monoterapii N=10 i w terapii wspomagającej N=12, w dawce 2000 mg/dobę. 3 tygodnie leczenia.	W ramach badania pacjentów testowano 3 dni przed rozpoczęciem leczenia, po 5-8 dnia leczenia oraz w 3. tygodniu terapii. Po upływie 3 tygodni leczenia u pacjentów leczonych lewetyracetamem wzrosła: senność, liczba epizodów drzemek oraz czas trwania drzemek, a latencja zasypiania uległa skróceniu, wyniki dotyczące aktywności motorycznej i czujności również uległy pogorszeniu. Leczenie lewetyracetamem nie wpłynęło na czas trwania snu i wydajność snu.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że lewetyracetam zwiększa senność i obniża aktywność motoryczną pacjentów już po 3 tygodniach leczenia, ale nie zaburza czasu trwania snu i jego wydajności.		
<b>[50] Hirsh et al. 2007</b>			
Badanie retrospektywne, którego celem była ocena farmakokinetyki i tolerancji lewetyracetamu przez pacjentów z padaczką w zależności od ich wieku i stosowanych leków. Podtyp IIID	Pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów) N=629: młodzi N=151 w wieku 16-31 lat, starsi N=157 w wieku 55-88 lat.	Lewetyracetam w dawce w zakresie 125 – 5 200 mg/dobę, średnia dawka: 1 799 mg/dobę.	Wyniki badania wskazują, że starsi pacjenci wymagają dawki lewetyracetamu niższej o średnio 40% w porównaniu do młodszych chorych, aby uzyskać podobne stężenie leku w surowicy krwi. Stosowanie dodatkowych leków może zwiększyć klirens lewetyracetamu o 24-37% w zależności od przyjmowanego leku. W zakresie tolerancji 34,3% pacjentów zgłosiło co najmniej 1 działanie niepożądane, 31,7% z grupy młodszych chorych i 40,7% z grupy starszych chorych (różnica nie była istotna statystycznie p=0,16). Wśród pacjentów dopiero rozpoczynających terapię przeciwpadaczkową lewetyracetamem istotnie statystycznie (p=0,017) mniej pacjentów z grupy młodszych chorych (26,3%) w porównaniu do 41,0% z grupy starszych chorych zgłosiło co najmniej 1 działanie niepożądane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu grupach była ospałość i zaburzenia behawioralne/psychiczne. Większy odsetek starszych pacjentów (72%) w porównaniu do młodszych chorych (54%) kontynuował leczenie po upływie 1 roku (różnica nie była istotna statystycznie p>0,05).
<b>Wnioski</b>	Wiek pacjentów oraz stosowane leczenie wpływają na właściwości farmakokinetyczne lewetyracetamu. Ponadto, tolerancja leku zależy od wieku pacjentów, ponieważ młodzi chorzy lepiej tolerują lewetyracetam w porównaniu do starszych pacjentów.		
<b>[51] Ozden et al. 2010</b>			
Badanie prospektywne, które miało na celu ocenę ryzyka wystąpienia stresu oksydacyjnego u pacjentów z padaczką leczonych lewetyracetamem. Podtyp IIC	Pacjenci z padaczką kryptogenną (napady częściowe), w wieku 29,6 lat (średnia), zarejestrowano N=21 chorych, ale analiza objęła 12 pacjentów, dla których dostępne były wyniki.	Lewetyracetam w dawce w zakresie: 1 000 – 3 000 mg/dobę. 3 miesiące leczenia.	Stres oksydacyjny oceniano w oparciu o stężenie 15F-2t-izoprostanu moczowego, który jest jego markerem. Próbkę pobrano przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu i porównano. Wyniki wskazują, że stężenie ocenianego markera stresu oksydacyjnego istotnie statystycznie (p=0,025) wzrosło po 3 miesiącach leczenia lewetyracetamem.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że lewetyracetam może indukować w trakcie terapii u pacjentów z padaczką stres oksydacyjny.		
<b>[52] Gelisse et al. 2008</b>			
Seria przypadków, celem badania była ocena wpływu lewetyracetamu na masę ciała pacjentów z padaczką. Podtyp IVB	Pacjenci z padaczką (różne rodzaje) N=19, w wieku 15-60 lat.	Lewetyracetam w zakresie dawek 500 – 2 000 mg/dobę, stosowany w monoterapii N=3 lub terapii wspomagającej N=16.	Odnaleziono w sumie 19 opisów przypadków pacjentów, którzy doświadczyli istotnego statystycznie (p<0,05) spadku masy ciała w trakcie leczenia lewetyracetamem od 8,1-28,6% masy ciała. Część pacjentów informowała o spadku przyjemności odczuwanej w czasie jedzenia, co skutkowało zmniejszonym spożyciem pokarmu, ale problem nie dotyczył wszystkich chorych, ponieważ część nie odczuwała żadnych takich zmian.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że leczenie przeciwpadaczkowe lewetyracetamem może prowadzić do znacznego spadku masy ciała i nawet konieczności hospitalizacji. Większe ryzyko utraty masy ciała dotyczy kobiet.		
<b>[53] Sahaya et al. 2011</b>			
Badanie retrospektywne, dotyczące ryzyka wystąpienia trombocytopenii w trakcie leczenia lewetyracetamem. Podtyp IIID	Pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów), N=29, w wieku ≥18 lat.	Lewetyracetam (brak danych dotyczących dawkowania leku).	W ramach badania przeszukano dane medyczne 758 pacjentów, u 29 z nich stwierdzono przypadki trombocytopenii, których przyczyną mogło być leczenie przeciwpadaczkowe lewetyracetamem. Dane medyczne 23 pacjentów wskazują, że przyczyną trombocytopenii nie musiał być lewetyracetam, u 4 chorych trombocytopenia występowała jeszcze przed rozpoczęciem leczenia lewetyracetamem, dane medyczne 1 pacjenta były niepełne co nie pozwoliło ustalić przyczyny trombocytopenii. Jedynie w 1 przypadku stwierdzono, że lewetyracetam spowodował trombocytopenię u pacjenta.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania pozwoliły ustalić, że leczenie przeciwpadaczkowe lewetyracetamem może prowadzić do trombocytopenii, chociaż są to bardzo rzadkie przypadki, a trombocytopenia jest odwracalna.		
<b>[54] Harden et al. 2010</b>			
Badanie prospektywne, dotyczące oceny wpływu lewetyracetamu na stężenie testosteronu u mężczyzn z padaczką. Podtyp IVC	Pacjenci z padaczką (ogniskowa, uogólniona), N=80, w wieku 29-75 lat.	Lewetyracetam w terapii wspomagającej lub monoterapii w dawce 1 000 mg/dobę, 1 miesiąc leczenia.	W badaniu oceniano stężenie testosteronu u pacjentów z padaczką przed rozpoczęciem leczenia lewetyracetamem, jak i po upływie 1 miesiąca. Wyniki badania wskazują, że w czasie terapii lewetyracetamem stężenie testosteronu całkowitego wzrosło o 16% względem wartości sprzed leczenia (różnica była istotna statystycznie p=0,036), natomiast stężenie testosteronu niezwiązanego wzrosło o 19% (różnica nie była istotna statystycznie p=0,080). Dodatkowa analiza wykazała istotną statystycznie

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			(p=0,038) korelację między wyjściowym stężeniem testosteronu oraz wielkością zmiany w jego stężeniu.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że terapia lewetyracetamem prowadzi do istotnego wzrostu stężenia testosteronu u mężczyzn z padaczką, a wyjściowe stężenie testosteronu pozwala przewidzieć wielkość jego wzrostu w czasie leczenia.		
<b>[55] Weishmann et al. 2011</b>			
Badanie obserwacyjne, prospektywne, prowadzone w celu oceny ryzyka występowania działań niepożądanych w czasie leczenia przeciwpadaczkowego. Podtyp IIIA	Dorośli pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów) leczeni w ramach monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi N=100 w porównaniu do pacjentów z padaczką nieleczonych przeciwpadaczkowo N=19 i względem zdrowych ochotników N=41.	Monoterapia padaczki za pomocą: karbamazepiny N=36, walproinianu N=21 <b>lewetyracetamu</b> N=12, fenytoiny N=11, lamotryginy N=20, brak leczenia przeciwpadaczkowego N=19, zdrowi ochotnicy N=41.	W ramach badania pacjenci z padaczką leczeni przeciwpadaczkowo lub nieleczeni oraz zdrowi ochotnicy wypełnili kwestionariusz oceniający profil bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych <i>Liverpool Adverse Event Profile (LEAP)</i> . Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi przez ponad 10% uczestników badania były: <b>depresja</b> : karbamazepina (22%), lamotrygina (20%), walproinian (19%), fenytoina (18%); <b>zaburzenia koncentracji</b> : fenytoina (36%), karbamazepina (25%), lamotrygina (20%), walproinian (19%); <b>zawroty głowy</b> : karbamazepina (19%); <b>uczucie gniewu</b> : lewetyracetam (33%), walproinian (19%), karbamazepina (16%), lamotrygina (15%); <b>tyśnienie</b> : lewetyracetam (17%), walproinian (14%); <b>zaburzenia pamięci</b> : fenytoina (55%), karbamazepina (41%), lamotrygina (35%), lewetyracetam (33%), walproinian (21%); <b>zaburzenia żucia</b> : walproinian (14%); <b>nerwowość</b> : karbamazepina (28%), lamotrygina (25%), lewetyracetam (25%), fenytoina (18%); <b>drżenie rąk</b> : lewetyracetam (42%), walproinian (33%), fenytoina (18%), lamotrygina (15%); <b>wzrost masy ciała</b> : walproinian (23%), karbamazepina (19%); <b>zaburzenia snu</b> : walproinian (29%), fenytoina (27%), karbamazepina (19%), lamotrygina (25%), lewetyracetam (17%); <b>ból głowy</b> : karbamazepina (28%), lamotrygina (20%), walproinian (19%), fenytoina (18%), lewetyracetam (17%); <b>niepokój</b> : fenytoina (27%), lamotrygina (25%), karbamazepina (14%), walproinian (13%); <b>bezsennność</b> : lewetyracetam (41%), karbamazepina (31%), fenytoina (27%), walproinian (19%), lamotrygina (15%); <b>zmęczenie</b> : karbamazepina (44%), walproinian (43%), lewetyracetam (33%), lamotrygina (25%). W grupie pacjentów nieleczonych przeciwpadaczkowo również często notowano: nerwowość, wzrost masy ciała, zaburzenia snu, ból głowy, niepokój, bezsennność, zmęczenie. Sumaryczna ocena działań niepożądanych za pomocą kwestionariusza LEAP wyniosła: karbamazepina 44,97, fenytoina 42,00, lewetyracetam 41,00, walproinian 40,33, lamotrygina 32,42, brak leczenia przeciwpadaczkowego 32,00, zdrowi ochotnicy 30,80. Wyższe wyniki stwierdzono w przypadku pacjentów z depresją oraz niekontrolowaną padaczką.
<b>Wnioski</b>	Leczenie przeciwpadaczkowe wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, najlepiej oceniona została lamotrygina. Na ocenę leków przeciwpadaczkowych w zakresie ryzyka występowania działań niepożądanych wpłynęły dodatkowe czynniki, takie jak depresja i niedostateczna kontrola choroby.		
<b>[56] Arif et al. 2007</b>			
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, którego celem była ocena ryzyka wystąpienia wysypki podczas leczenia przeciwpadaczkowego oraz identyfikacja czynników predykcyjnych związanych z ryzykiem wysypki. Podtyp IIID	Uwzględniono dorosłych pacjentów z padaczką (napady padaczkowe ogniskowe, pierwotnie lub wtórnie uogólnione, niesklasyfikowane) N=1 890, w wieku $\geq 16$ lat N=1 649.	Stosowanie leków przeciwpadaczkowych: <b>lewetyracetam</b> N=627, lamotrygina N=1 037, okskarbazepina N=248, karbamazepina N=655, gabapentyna N=378, tiagabina N=43, topiramam N=248, wigabatryna N=47, kwas walproinowy N=411, zonisamid N=219, klobazam N=171, felbamam N=94, fenobarbital N=169, fenytoina N=538, prymidon N=60.	Wśród 1 649 pacjentów uwzględnionych w analizie 15,9% (N=262) doświadczyło wysypki podczas stosowania leków przeciwpadaczkowych, 2,1% pacjentów przerwało z tego powodu leczenie. Wieloczynnikowa analiza wykazała, że istotnym predykatorem wystąpienia wysypki jest stosowanie innego lub innych leków przeciwpadaczkowych (p<0,0001), wysypka wystąpiła u 8,8% pacjentów, którzy doświadczyli już wysypki podczas leczenia przeciwpadaczkowego oraz u 1,7% chorych, u których wysypka nie wystąpiła. Największe ryzyko wystąpienia wysypki w populacji dorosłych pacjentów było związane z leczeniem: fenytoiną (5,9%), lamotryginą (4,8%), karbamazepiną (3,7%), umiarkowane ryzyko było związane ze stosowaniem: okskarbazepiny, tiagabiny, klobazamu, fenobarbitalu, felbamatu, topiramatu, a najmniejsze ryzyko w przypadku: kwasu walproinowego (0,7%), lewetyracetamu (0,6%), gabapentyny (0,3%) oraz brak przypadków wysypki u pacjentów leczonych wigabatryną (0%) i prymidonem (0%). Ryzyko wystąpienia wysypki przekładało się na ryzyko przerwania leczenia danym lekiem przeciwpadaczkowym.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<b>Wnioski</b>	Największe ryzyko wystąpienia wysypki w trakcie leczenia przeciwpadaczkowego związane było ze stosowaniem: fenytoiny, lamotryginy i karbamazepiny, a najmniejsze w przypadku: kwasu walproinowego, lewetyracetamu, gabapentyny, wigaбатыryny i prymidonu. Pacjenci, u których wystąpiła wysypka byli 5-krotnie bardziej narażeni na kolejny epizod wystąpienia wysypki w porównaniu do chorych, którzy nie doświadczyli wystąpienia wysypki.		
<b>[57] Wang et al. 2011</b>			
Badanie retrospektywne, dotyczące oceny wpływu leków przeciwpadaczkowych na ryzyko wystąpienia reakcji skórnych. Podtyp IIIC	Pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów), z reakcjami skórnymi N=164, w wieku 28,52 (średnia), bez reakcji skórnych N=3 873, w wieku 26,46 (średnia).	Leki przeciwpadaczkowe stosowane w terapii wspomagającej N=1 246 lub w monoterapii N=2 627: leki z pierścieniem aromatycznym: karbamazepina N=1 607, lamotrygina N=271, okskarbazepina N=213, fenobarbital N=372, fenytoina N=499, leki bez pierścienia aromatycznego: walproinian N=1 571, topiramát N=667, gabapentyna N=52, <b>lewetyracetam</b> N=111.	Przeszukano karty medyczne 4 037 pacjentów z padaczką, odnaleziono 164 przypadki reakcji skórnych, które były związane z leczeniem przeciwpadaczkowym. Zdecydowana większość reakcji skórnych wystąpiła u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi zawierającymi aromatyczny pierścień N=145 przypadków ogółem (88,41%), w tym karbamazepina N=78, lamotrygina N=28, okskarbazepina N=15, fenytoina N=15, fenobarbital N=9, w porównaniu do leków niezawierających aromatycznego pierścienia N=19 ogółem, w tym walproinian N=10, topiramát N=7, gabapentyna N=1, lewetyracetam N=1. Odsetek przypadków wysypki wyniósł odpowiednio: karbamazepina 4,85%, lamotrygina 10,33%, okskarbazepina 7,04%, fenytoina 3,01%, fenobarbital 2,42%, walproinian 0,64%, topiramát 1,05%, gabapentyna 1,92%, lewetyracetam 0,90%. Obecność pierścienia aromatycznego zwiększała istotnie statystycznie (p<0,05) ryzyko wystąpienia reakcji skórnej.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że budowa chemiczna leków przeciwpadaczkowych, a konkretnie obecność pierścienia aromatycznego zwiększała ponad 3-krotnie ryzyko wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów z padaczką.		
<b>[58] Hernández-Díaz et al. 2012</b>			
Badanie obserwacyjne, prospektywne, którego celem była ocena ryzyka wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dzieci kobiet leczonych przeciwpadaczkowo w czasie ciąży. Podtyp	Populacja kobiet leczonych przeciwpadaczkowo w czasie ciąży (brak danych jaki rodzaj napadów): pacjentki leczone przeciwpadaczkowo N=7 370 (monoterapia w 1. trymestrze ciąży N=5 667), pacjentki nieleczone przeciwpadaczkowo N=479, populacja poddana analizie: N=4 899 vs N=442.	Badanie trwało w okresie od 1997 roku do 2011 roku. Z każdą pacjentką utrzymywano kontakt przez okres ciąży i 8-12 tygodni po urodzeniu dziecka. Leki przeciwpadaczkowe stosowane w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży: lamotrygina N=1 562, karbamazepina N=1 033, <b>lewetyracetam</b> N=450, fenytoina N=416, topiramát N=359, walproinian N=323, fenobarbital N=199, okskarbazepina N=182, gabapentyna N=145, zonisamid N=90, klonazepam N=64.	Ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych wśród dzieci urodzonych przez kobiety leczone przeciwpadaczkowo w pierwszym trymestrze ciąży było zróżnicowane i zależało od zastosowanego leczenia. Największe ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych stwierdzono w przypadku leczenia: walproinianem u 9,3% (30/323) pacjentek, fenobarbitem u 5,5% (11/199) chorych, topiramatem u 4,2% (15/359) pacjentek, karbamazepiną u 3,0% (31/1 033) chorych, fenytoiną u 2,9% (12/416) chorych, lewetyracetamem u 2,4% (11/450) chorych i lamotryginą u 2,0% (31/1 562) chorych. Najczęstszymi wadami wrodzonymi związanymi ze stosowaniem w trakcie ciąży poszczególnych leków przeciwpadaczkowych były: lamotrygina: wady cewki nerwowej (2/ 1 562), wady sercowo-naczyniowe (3/ 1 562), rozszczep wargi i podniebienia (7/ 1 562), karbamazepina: spodziectwo (1/ 1 033), wady cewki nerwowej (3/ 1 033), wady sercowo-naczyniowe (2/ 1 033), rozszczep wargi i podniebienia (5/ 1 033), fenytoina: wady sercowo-naczyniowe (4/ 416), rozszczep wargi i podniebienia (2/ 416), lewetyracetam: wady cewki nerwowej (1/ 450), wady sercowo-naczyniowe (1/ 450), topiramát: spodziectwo (2/ 359), wady sercowo-naczyniowe (1/ 359), rozszczep wargi i podniebienia (5/ 359), walproinian: spodziectwo (5/ 323), wady cewki nerwowej (4/ 323), wady sercowo-naczyniowe (8/ 323), rozszczep wargi i podniebienia (4/ 323), fenobarbital: spodziectwo (1/ 199), wady sercowo-naczyniowe (5/ 199), rozszczep wargi i podniebienia (4/ 199). Ponadto, mimo leczenia przeciwpadaczkowego około 23-31% kobiet doświadczało napadów padaczkowych w czasie ciąży.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że stosowanie leków przeciwpadaczkowych w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko urodzenia dziecka z ciężką wadą wrodzoną. Większe ryzyko związane było ze stosowaniem starszych leków przeciwpadaczkowych, takich jak walproinian i fenobarbital, w porównaniu do nowszych leków, takich jak lamotrygina i lewetyracetam.		
<b>[59] Vajda et al. 2012</b>			
Badanie obserwacyjne, prospektywne dotyczące oceny teratogenności leków przeciwpadaczkowych.	W badaniu uwzględniono populację kobiet z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów) leczonych przeciwpadaczkowo w czasie	W badaniu uwzględniono 3 najczęściej stosowane leki przeciwpadaczkowe w monoterapii/ politerapii kobiet w	Wyniki badania wskazują, że teratogenność nowych leków przeciwpadaczkowych jest mniejsza w porównaniu do starszych leków. Przypadki wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety leczone przeciwpadaczkowo w ramach monoterapii w okresie ciąży wystąpiły: u 5,2% (12/ 231) pacjentek leczonych lamotryginą, u 3,2% (1/ 31) chorych leczonych topiramatem i u żadnej pacjentki (N=22)

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Podtyp IIIA	pierwszego trymestru ciąży: <u>monoterapia</u> nowymi lekami przeciwpadaczkowymi N=284 vs starszymi lekami przeciwpadaczkowymi N=575 vs nieleczonych przeciwpadaczkowo N=139, <u>politerapia</u> nowymi lekami przeciwpadaczkowymi N=544 vs starszymi lekami przeciwpadaczkowymi N=934.	ciąży: <b>lewetyracetam</b> N=22/ N=69, lamotrygina N=231/ N=400, topiramamat N=31/ N=75, w porównaniu do starszych leków przeciwpadaczkowych: karbamazepina N=301/ N=424, klonazepam N=24/ N=89, fenytoina N=35/ N=70, walproinian N=215/ N=351, i ciężarnych kobiet nieleczonych przeciwpadaczkowo.	leczonej lewetyracetamem, w porównaniu do 2,9% (1/ 35) chorych leczonych fenytoiną, 16,3% (35/ 215) pacjentek leczonych walproinianem, 6,3% (19/ 301) chorych leczonych karbamazepiną i u żadnej pacjentki (N=24) leczonej klonazepamem oraz u 5,2% (6/ 116) kobiet nieleczonych przeciwpadaczkowo w okresie ciąży.  Dodatkowa analiza nie wykazała związku między dawką poszczególnych leków przeciwpadaczkowych i ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Analiza wyników pacjentek stosujących politerapię była porównywalna względem wyników uzyskanych w monoterapii: lamotrygina (21/ 400), lewetyracetam (2/ 69), topiramamat (5/ 75), karbamazepina (24/ 424), klonazepam (3/ 89), fenytoina (3/ 70), walproinian (42/ 351).
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że leczenie przeciwpadaczkowe w czasie ciąży wiąże się z ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Ryzyko to jest większe w przypadku politerapii w porównaniu do monoterapii oraz w przypadku starszych leków przeciwpadaczkowych w porównaniu do nowych leków przeciwpadaczkowych.		
<b>[60] Bachmann et al. 2011</b>			
Badanie obserwacyjne, przekrojowe, prospektywne, przeprowadzone w celu oceny ryzyka wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w czasie stosowania leków przeciwpadaczkowych. Podtyp IIIA	Dorośli pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów) leczeni w ramach monoterapii N=251, zdrowi ochotnicy N=79.	Monoterapia lekami przeciwpadaczkowymi: <b>lewetyracetam</b> N=52, lamotrygina N=80, karbamazepina N=90, walproinian N=29, zdrowi ochotnicy N=79.	W ramach badania oceniano wpływ leków przeciwpadaczkowych na następujące parametry: liczbę leukocytów i trombocytów, stężenie hemoglobiny.  Wyniki wskazują, że pacjenci leczeni lewetyracetamem (populacja ogólna oraz populacja kobiet i populacja mężczyzn oddzielnie) mieli istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) mniejszą liczbę trombocytów w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku lamotryginy, karbamazepiny i walproinianu nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian ( $p > 0,05$ ) w porównaniu do grupy kontrolnej.  Wszystkie analizowane leki przeciwpadaczkowe: lewetyracetam, lamotrygina, karbamazepina i walproinian istotnie statystycznie (odpowiednio: $p = 0,017$ , $p = 0,006$ , $p = 0,039$ , $p = 0,030$ ) zwiększyły liczbę leukocytów w populacji kobiet w porównaniu do grupy kontrolnej. Różnice nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ) w populacji mężczyzn i w populacji ogólnej.  Leczenie lewetyracetamem istotnie statystycznie ( $p = 0,011$ ) zwiększało stężenie hemoglobiny w populacji kobiet (brak zmian istotnych statystycznie zmian ( $p > 0,05$ ) w populacji mężczyzn i w populacji ogólnej), a leczenie karbamazepiną zmniejszało istotnie statystycznie ( $p = 0,034$ ) stężenie hemoglobiny w populacji mężczyzn w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku pozostałych leków przeciwpadaczkowych nie stwierdzono istotnego statystycznie ( $p > 0,05$ ) wpływu na stężenie hemoglobiny w porównaniu do grupy kontrolnej.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że leki przeciwpadaczkowe mają niewielki wpływ na parametry hematologiczne pacjentów leczonych przeciwpadaczkowo, takie jak: liczba leukocytów, trombocytów oraz stężenie hemoglobiny. Najczęściej zmiany obserwowano w przypadku lewetyracetamu i karbamazepiny.		
<b>[61] Svalheim et al. 2009; [62] NCT00460070</b>			
Badanie obserwacyjne, prospektywne, które miało na celu ocenę wpływu leczenia przeciwpadaczkowego na zdolności reprodukcyjne u pacjentów z padaczką. Podtyp IIIA	Dorośli pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów) leczeni lekami przeciwpadaczkowymi N=226 w porównaniu do zdrowych ochotników N=80.	Monoterapia przez co najmniej 6 miesięcy: <b>lewetyracetam</b> N=56, lamotrygina N=77, karbamazepina N=93.	W przypadku kobiet nie wykazano istotnego statystycznie ( $p > 0,05$ ) wpływu lewetyracetamu na funkcje endokrynne, natomiast karbamazepina istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększała stężenie białek wiążących hormony steroidowe oraz zmniejszała stężenie progesteronu w porównaniu do zdrowych ochotniczek, z kolei lamotrygina istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększała stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu i zmniejszała stężenie androstenedionu w porównaniu do zdrowych ochotniczek. Kwestionariusz oceniający seksualne funkcjonowanie pacjentek <i>Arizona Sexual Experience Scale</i> wykazał, że istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) lepsze wyniki osiągnęły pacjentki leczone lewetyracetamem i lamotryginą w porównaniu do chorych leczonych karbamazepiną oraz do zdrowych ochotniczek.  W populacji mężczyzn wykazano istotny statystycznie ( $p > 0,05$ ) spadek stężenia androstenedionu i niezwiązanego testosteronu u pacjentów leczonych analizowanymi lekami przeciwpadaczkowymi w porównaniu do zdrowych ochotników, dodatkowo pacjenci leczeni karbamazepiną mieli istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) niższe stężenie niezwiązanych androgenów i siarczanu dehydroepiandrosteronu oraz wyższe stężenie białek wiążących hormony steroidowe i hormonu folikulotropowego oraz

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			luteinizującego w porównaniu do zdrowych ochotników. Wyniki dotyczące funkcjonowania seksualnego nie wykazały istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) zmian między porównywanymi grupami.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że lewetyracetam oraz lamotrygina nie mają większego wpływu na funkcje endokryne u kobiet i mężczyzn oraz ich funkcjonowanie seksualne. Natomiast, karbamazepina wywiera silniejszy wpływ na funkcje endokryne pacjentów z padaczką.		
<b>[63] Svalheim et al. 2010</b>			
Badanie obserwacyjne, prospektywne, które miało na celu ocenę ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z padaczką. Podtyp IIIA	Dorośli pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów) leczeni lekami przeciwpadaczkowymi N=212 w porównaniu do zdrowych ochotników N=80.	Monoterapia przez co najmniej 6 miesięcy: <b>lewetyracetam</b> N=52, lamotrygina N=73, karbamazepina N=87.	W badaniu oceniano wpływ analizowanych leków przeciwpadaczkowych na: stężenie całkowitego cholesterolu (TC; ang. <i>Total Cholesterol</i> ), frakcji LDL (ang. <i>Low-Density Cholesterol</i> ) i HDL cholesterolu (ang. <i>High-Density Cholesterol</i> ). Nowe leki przeciwpadaczkowe: lewetyracetam i lamotrygina nie wpływały istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) na stężenie całkowitego cholesterolu, frakcji LDL i HDL cholesterolu w porównaniu do zdrowych ochotników. Natomiast, karbamazepina zwiększała stężenie całkowitego cholesterolu, frakcji LDL i HDL cholesterolu w porównaniu do zdrowych ochotników, zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji kobiet i w populacji mężczyzn. Proporcje LDL/HDL i TC/HDL pozostały niezmiennione u pacjentów leczonych karbamazepiną. Badanie dodatkowo wykazało, że aktywność fizyczna pacjentów leczonych przeciwpadaczkowo jest mniejsza w porównaniu do zdrowych ochotników.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że nowe leki przeciwpadaczkowe, takie jak lewetyracetam i lamotrygina nie wpływają istotnie na stężenie cholesterolu całkowitego oraz poszczególnych jego frakcji. Natomiast, karbamazepina miała negatywny wpływ i zwiększała stężenie cholesterolu całkowitego oraz jego poszczególnych frakcji.		
<b>[64] Arif et al. 2009</b>			
Badanie retrospektywne, którego celem była ocena wpływu leczenia przeciwpadaczkowego na zdolności poznawcze pacjentów. Podtyp IIID	Pacjenci z padaczką (ogniskowa, uogólniona), N=1 694, w wieku $\geq 16$ lat, w analizie uwzględniono N=1 189 pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką	Leki przeciwpadaczkowe stosowane w ramach terapii wspomagającej (N=643) lub monoterapii (N=546): <b>lewetyracetam</b> N=642, gabapentyna N=362, lamotrygina N=1 056, okskarbazepina N=243, karbamazepina N=609, tiagabina N=41, topiramatem N=247, wigabatryna N=45, walproinian N=378, klobazam N=177, felbamatem N=89, fenobarbital N=127, fenytoina N=438, prymidon N=50, zonisamid N=22, 8-39 miesięcy leczenia (mediana).	W badaniu wykazano, że działania niepożądane wpływające negatywnie na zdolności poznawcze pacjentów związane z leczeniem przeciwpadaczkowym u 12,8% chorych prowadziły do wystąpienia nietolerancji leku i w efekcie do zmiany dawki leku lub przerwania leczenia. Nietolerancję leczenia stwierdzono u: 21,5% pacjentów leczonych topiramatem, a w dalszej kolejności u: 14,9% chorych leczonych zonisamidem, 14,6% chorych leczonych fenytoiną, 13,2% chorych leczonych klobazamem, 13,0% chorych leczonych fenobarbitem, 11,6% chorych leczonych okskarbazepiną, 10,4% chorych leczonych lewetyracetamem, 9,9% chorych leczonych karbamazepiną, 8,9% chorych leczonych lamotryginą, 8,3% chorych leczonych walproinianem, 7,3% chorych leczonych gabapentyną, 6,9% chorych leczonych felbamatem, 4,5% chorych leczonych tiagabiną, 0% chorych leczonych wigabatryną. Najwięcej działań niepożądanych wpływających negatywnie na zdolności poznawcze pacjentów występowało na początku leczenia przeciwpadaczkowego, po wykluczeniu działań niepożądanych występujących w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia odsetek działań niepożądanych był niższy, jednak względne różnice pozostały niezmiennione. W przypadku monoterapii nietolerancję leczenia stwierdzono u: 11,1% pacjentów leczonych topiramatem, 9,1% pacjentów leczonych zonisamidem, 8,8% pacjentów leczonych fenytoiną, 7,8% pacjentów leczonych okskarbazepiną, 5,6% pacjentów leczonych lewetyracetamem, 3,7% pacjentów leczonych lamotryginą, 2,6% pacjentów leczonych gabapentyną, 1,5% pacjentów leczonych karbamazepiną, 0% pacjentów leczonych walproinianem. Dodatkowa analiza nie wykazała istnienia czynników predykcyjnych pozwalających na określenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wpływających negatywnie na zdolności poznawcze pacjentów w trakcie leczenia przeciwpadaczkowego.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że nietolerancja leczenia prowadząca do zmiany dawki leku lub przerwania leczenia na skutek występowania działań niepożądanych w postaci zaburzeń w zdolnościach poznawczych pacjentów leczonych przeciwpadaczkowo jest stosunkowo częsta. Nie zidentyfikowano jednak żadnych czynników predykcyjnych, które mogłyby pomóc w redukcji ryzyka wystąpienia analizowanych w badaniu działań niepożądanych.		
<b>[65] Patorno et al. 2010</b>			
Badanie obserwacyjne, kohortowe, dotyczące oceny ryzyka samobójstwa, prób samobójczych oraz gwałtownego zgonu. Podtyp IIID	Pacjenci w wieku $\geq 15$ lat z padaczką (napady częściowe, uogólnione), którzy rozpoczęli leczenie przeciwpadaczkowe w okresie od lipca 2001 roku do	Leczenie przeciwpadaczkowe za pomocą (liczba epizodów leczenia): <b>lewetyracetam</b> n=3 975 (1,3%), topiramatem n=57 853 (19,4%),	Dane do badania zebrano w bazie <i>HealthCore Integrated Research Database</i> i objęto pacjentów w wieku $\geq 15$ lat z padaczką, którzy rozpoczęli leczenie przeciwpadaczkowe w okresie od lipca 2001 roku do grudnia 2006 roku. W tym czasie odnotowano 26 samobójstw, 801 prób samobójczych i 41 gwałtownych zgonów wśród 297 620 nowych epizodów leczenia przeciwpadaczkowego, okres obserwacji wyniósł 60 dni (mediana).



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	grudnia 2006 roku.	karbamazepina n=9 859 (3,3%), gabapentyna n=142 865 (48,0%), lamotrygina n=22 256 (7,5%), okskarbazepina n=8 579 (2,9%), tiagabina n=5 497 (1,9%), walproinian n=18 295 (6,2%), fenobarbital n=2 130 (0,7%), fenytoina n=10 531 (3,5%), pregabalina n=9 086 (3,1%), prymidon n=3 104 (1,0%), zonisamid n=3 528 (1,2%), (brak danych dotyczących dawek leków), okres obserwacji wyniósł 60 dni (mediana).	Za substancją referencyjną przyjęto topiramát, ponieważ był on najczęściej stosowany. Analiza wykazała, że ryzyko próby samobójczej istotnie statystycznie ( $p < 0,01$ ) wzrosło podczas leczenia: gabapentyną HR=1,44 [95% CI: 1,13; 1,83], lamotryginą HR=1,79 [95% CI: 1,38; 2,31], okskarbazepiną HR=2,09 [95% CI: 1,54; 2,85], tiagabiną HR=2,49 [95% CI: 1,70; 3,64], walproinianem HR=1,65 [95% CI: 1,25; 2,20], natomiast nie wykazano takiego wpływu w przypadku: karbamazepiny, lewetyracetamu, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, prymidonu, zonisamidu. Podobne wyniki uzyskano, gdy analizowano ryzyko próby samobójczej w połączeniu z samobójstwami oraz gdy analizowano ryzyko próby samobójczej w połączeniu z samobójstwami i nagłym zgonem.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że niektóre leki przeciwpadaczkowe np. gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, walproinian, zwiększają ryzyko próby samobójczej, samobójstwa lub gwałtownego zgonu, natomiast inne leki np. karbamazepina, lewetyracetam, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, prymidon, zonisamid nie wywierają takiego wpływu.		
<b>[66] Arana et al. 2010</b>			
Badanie obserwacyjne, prospektywne, dotyczyło oceny wpływu leków przeciwpadaczkowych na ryzyko samobójstwa. Podtyp IIID	Pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów), zaburzeniami dwubiegunowymi lub depresją, N=5 130 795, w wieku 33,7 lat (średnia).	Leki przeciwpadaczkowe: <b>lewetyracetam</b> , karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, walproinian, pregabalina, zonisamid.	W kohorcie 5 130 795 pacjentów ryzyko samobójstwa oceniono na 15,0/ 100 000 osobo-lat wśród osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi. Badanie objęło pacjentów z padaczką, z zaburzeniami dwubiegunowymi, z depresją oraz chorych leczonych z innych przyczyn. Ryzyko samobójstwa oceniono na 38,2/ 100 000 osobo-lat wśród pacjentów z padaczką nieleczonych lekami przeciwpadaczkowymi oraz na 48,2/ 100 000 osobo-lat wśród chorych z padaczką i leczonych lekami przeciwpadaczkowymi. Dodatkowe analizy wykazały, że stosowanie leków przeciwpadaczkowych nie zwiększało istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem u pacjentów z padaczką oraz z zaburzeniami dwubiegunowymi, ale zwiększało istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) ryzyko takich zdarzeń u chorych z depresją i u osób niechorujących na padaczkę, depresję ani zaburzenia dwubiegunowe.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wskazują, że stosowanie leków przeciwpadaczkowych zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem u osób cierpiących na depresję oraz u osób niechorujących na padaczkę, depresję ani zaburzenia dwubiegunowe. Natomiast, leczenie przeciwpadaczkowe nie zwiększa ryzyka wystąpienia takich zdarzeń u chorych na padaczkę.		
<b>[67] Belcastro et al. 2010</b>			
Badanie prospektywne, którego celem było określenie wpływu nowych leków przeciwpadaczkowych na stężenie homocysteiny. Podtyp IIC	Pacjenci z padaczką (brak danych jaki rodzaj napadów), N=259, w wieku 18-50 lat (41,8 lat średnia), zdrowi ochotnicy, N=231, w wieku 40,9 lat (średnia).	Nowe leki przeciwpadaczkowe: <b>lewetyracetam</b> , okskarbazepina, topiramát, lamotrygina, N=151, starsze leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, walproinian, fenobarbital, N=108.	Wyniki badania wykazały, że średnie stężenie homocysteiny w surowicy krwi było istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większe w grupie pacjentów leczonych przeciwpadaczkowo w porównaniu do zdrowych ochotników. Pacjenci leczeni za pomocą okskarbazepiny, topiramatu, karbamazepiny i fenobarbitalu mieli średnie stężenie homocysteiny przekraczające fizjologiczne normy, natomiast, w przypadku chorych leczonych lewetyracetamem lub lamotryginą nie stwierdzono istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) zmian w stężeniu homocysteiny w surowicy krwi.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wykazały, że niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą zwiększać stężenie homocysteiny w surowicy krwi, dotyczy to głównie leków indukujących enzymy wątrobowe. Dane z badań wskazują, że podwyższone stężenie homocysteiny może się przyczyniać do rozwoju chorób mózgowo-naczyniowych oraz atrofii mózgu, z tego względu jej stężenie w surowicy krwi powinno być monitorowane i nie powinno przekraczać fizjologicznych norm.		
<b>[68] Varoglu et al. 2010</b>			
Badanie prospektywne, które przeprowadzono w celu oceny wpływu leków przeciwpadaczkowych na aktywność utleniającą/przeciwutleniającą enzymów.	Pacjenci z padaczką (brak danych jakie napady) N=61 w wieku 28,7 lat (średnia) oraz zdrowi ochotnicy N=30 w wieku 29,4 lat (średnia).	Pacjenci byli leczenia przeciwpadaczkowo w ramach monoterapii N=46 lub politerapii N=11: <b>lewetyracetam</b> N=8, walproinian N=32, karbamazepina	W ramach badania oceniano wpływ analizowanych leków przeciwpadaczkowych: lewetyracetam, walproinian, karbamazepina, na równowagę oksydacyjno – antyoksydacyjną u chorych z padaczką za pomocą pomiaru aktywności enzymów uczestniczących w procesach utleniania i redukcji, takich jak: paraoksonaza, arylesteraza oraz stężenia 8-hydroksyguaniny i utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości. Wyniki badania wykazały, że aktywność analizowanych enzymów była istotnie statystycznie obniżona (odpowiednio: $p = 0,003$ i $p = 0,0001$ ), a stężenie mierzonych produktów zwiększone (odpowiednio:

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Podtyp IIC		N=17. 2 miesiące leczenia.	p=0,029 i p=0,0001) u pacjentów leczonych przeciwpadaczkowo w porównaniu do zdrowych ochotników po 2 miesiącach leczenia. Badanie nie wykazało przewagi monoterapii nad politerapią.
<b>Wnioski</b>	Wyniki badania wykazały, że leczenie przeciwpadaczkowe wiąże się z występowaniem stresu oksydacyjnego u pacjentów.		

## Opracowania (badania) wtórne

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu uwzględniono 21 opracowań (badań) wtórnych [69]-[89].

### *Sirsi et al. 2007 [69]*

Celem opracowania jest ocena profilu bezpieczeństwa **lewetyracetamu**. Dotychczasowe dane wskazują, że lewetyracetam jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: senność, osłabienie, zawroty głowy, które zwykle pojawiają się na początku terapii i ustępują wraz z czasem jej trwania, a ich nasilenie oceniane jest jako łagodne lub umiarkowane. Najcięższymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem lewetyracetamu są zaburzenia behawioralne, częstsze w populacji dzieci oraz osób z wcześniej już występującymi zaburzeniami zachowania, które są jednak odwracalne i po przerwaniu leczenia ustępują. Dodatkową zaletą lewetyracetamu jest brak wpływu na enzymy wątrobowe oraz brak interakcji międzylekowych, co czyni go użytecznym w terapii wspomagającej.

### *Abou-Khalil 2005 [70]*

Celem opracowania było porównanie korzyści oraz wad wynikających z leczenia padaczki **lewetyracetamem**. W zakresie profilu bezpieczeństwa lewetyracetam jest bezpieczny, a odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych był niewiele większy (6,9-10,9%) w porównaniu do chorych otrzymujących aktywne placebo (5,3-8,6%) w badaniach klinicznych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem lewetyracetamu były: bezsenność, osłabienie, zawroty głowy i zakażenia. Dodatkowo, po wprowadzeniu leku do sprzedaży odnotowano działania niepożądane dotyczące zaburzeń w zachowaniu takich jak: drażliwość, pobudzenie, gniew, agresja, które częściej występują u osób upośledzonych umysłowo, z zaburzeniami psychicznymi lub z objawową padaczką uogólnioną. Ryzyko ich wystąpienia oszacowano na 12-15%. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentów leczonych lewetyracetamem również pozostawały niezaburzone w klinicznie istotnym stopniu.

*Briggs et al. 2004 [71]*

Celem opracowania była ocena profilu bezpieczeństwa **lewetyracetamu**. Wyniki pochodzące z badań klinicznych II/III fazy wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem lewetyracetamu były: senność, osłabienie, zakażenia, zawroty głowy. Działania niepożądane występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia, nie były zależne od dawki, a ich nasilenie oceniano na łagodne do umiarkowanego i były przejściowe oraz odwracalne (ustępowały po przerwaniu leczenia). Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych oraz w masie ciała pacjentów. Reakcje nadwrażliwości były rzadkie. Wyniki uzyskane w badaniach otwartych potwierdziły bezpieczeństwo i dobrą tolerancję lewetyracetamu, wykazały jednak, że lek zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń zachowania. Lewetyracetam jest również bezpieczny w populacji dzieci, osób starszych, pacjentów z zaburzeniami w funkcjonowaniu wątroby lub nerek. Wstępne dane dotyczące stosowania lewetyracetamu przez ciężarne pacjentki są korzystne, ale wymagają jeszcze potwierdzenia.

*Arroyo et al. 2003 [72]*

W ramach opracowania oceniano profil bezpieczeństwa **lewetyracetamu**. Dostępne dane pochodzące z badań klinicznych oraz uzyskane po wprowadzeniu leku do sprzedaży wskazują, że lewetyracetam jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów z padaczką. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych oraz parametrach życiowych. Odnotowane działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Dodatkowo lek nie wchodzi w interakcje z innymi lekami, co ułatwia jego stosowanie w ramach terapii wspomagającej. Lewetyracetam może być stosowany w populacji dzieci, osób starszych oraz pacjentów upośledzonych umysłowo. Tolerancja leku utrzymuje się przez długi okres czasu.

*Wade et al. 2010 [73]*

Celem opracowania było przybliżenie działań niepożądanych i potencjalnych powikłań związanych ze stosowaniem nowych leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, okskarbazepina, topiramát, lamotrygina, gabapentyna, tiagabina, zonisamid). Klinicznie istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych obejmują np. metaboliczną kwasicę w przypadku topiramatu, reakcje autoimmunologiczne w przypadku lamotryginy, hiponatremię w przypadku okskarbazepiny, czy psychozę w przypadku lewetyracetamu. Nowe leki przeciwpadaczkowe mogą spowodować poważne powikłania, prowadzące nawet do zgonu, jeśli nie zostaną właściwie zdiagnozowane i nie zostanie wdrożone właściwe leczenie. Dodatkowym zagrożeniem jest ryzyko ich przedawkowania przez pacjentów.

*Besag 2001 [74]*

Celem opracowania była ocena wpływu nowych leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, wigabatryna, lamotrygina, gabapentyna, topiramát, tiagabina, okskarbazepina, felbamát, zonisamid)



na ryzyko wystąpienia zaburzeń behawioralnych. W przypadku wigabatryny odnotowano przypadki psychozy, depresji oraz innych zaburzeń w zachowaniu, topiramát również wykazuje negatywny wpływ na zachowanie pacjentów, przy czym negatywne skutki można zredukować zmniejszając dawkę początkową i spowalniając zwiększanie dawki leku do dawki optymalnej. Stosowanie topiramatu z zonisamidem przynosiło negatywne efekty u pacjentów, ponieważ odnotowano przypadki depresji i psychozy. Nowe leki przeciwpadaczkowe mogą wywierać również pozytywny wpływ na zachowanie pacjentów i stabilizować ich nastrój np. lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina. W przypadku lewetyracetamu i tiagabiny jest za mało danych, aby wyciągać wnioski dotyczące wpływu tych leków na zachowanie chorych.

#### *Besag 2004 [75]*

Celem opracowania była ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, wigabatryna, lamotrygina, gabapentyna, topiramát, tiagabina, okskarbazepina, felbamat, zonisamid) na zmiany w zachowaniu pacjentów. Leczenie wigabatryną wiąże się z ryzykiem wystąpienia depresji lub psychozy, podobnie jest w przypadku topiramatu, chociaż jeśli lek jest stosowany zgodnie z zaleceniami ryzyko ich wystąpienia jest niewielkie, gabapentyna może nasilać już istniejące problemy związane z zachowaniem dzieci. Leczenie felbamatem również może się wiązać z wystąpieniem psychozy. Natomiast, lamotrygina ma pozytywny wpływ na nastrój i zachowanie pacjentów, podobnie jak okskarbazepina. Lewetyracetam powoduje pewne zaburzenia w zachowaniu, jednak brak danych wskazujących, że są one ciężkie np. w rodzaju depresji lub psychozy. W przypadku tiagabiny jest niewiele danych, ale nie wskazują one na szkodliwy wpływ leku na zachowanie, natomiast dane dotyczące zonisamidu są zróżnicowane i wskazują, że lek może zwiększyć ryzyko wystąpienia psychozy, ale może być również użyteczny w leczeniu psychiatrycznym. Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń behawioralnych zalecana jest indywidualna ocena każdego pacjenta i dobór odpowiedniego leku do jego stanu zdrowia.

#### *Schmitz 2006 [76]*

W opracowaniu oceniano wpływ leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, lamotrygina, wigabatryna, felbamat, gabapentyna, tiagabina, topiramát, okskarbazepina, karbamazepina, walproinian, fenytoina, pregabalina, zonisamid) na nastrój i zachowanie pacjentów. W trakcie leczenia przeciwpadaczkowego stosunkowo często notowane są zaburzenia zachowania oraz zaburzenia afektywne, rzadsze są przypadki psychozy. Pozytywny wpływ leczenia: karbamazepiną, okskarbazepiną lub walproinianem odnotowano w przypadku manii, karbamazepiną, walproinianem lub lamotryginą w przypadku zaburzeń dwubiegunowych, a gabapentyną i pregabaliną w przypadku lęku. Natomiast, negatywny wpływ leczenia: pregabaliną lub zonisamidem odnotowano w przypadku depresji, gabapentyną, topiramatem, tiagabiną, pregabaliną lub zonisamidem w przypadku manii, gabapentyną, pregabaliną lub zonisamidem w przypadku zaburzeń dwubiegunowych, a lewetyracetamem lub zonisamidem w przypadku lęku. Wpływ leków przeciwpadaczkowych na

zaburzenia behawioralne i psychiczne wciąż jest niejasny ze względu na ograniczoną ilość wiarygodnych danych.

*Miller et al. 2008 [77]*

Opracowanie dotyczy depresji, która powszechnie występuje u pacjentów z padaczką, jej przyczyn, diagnozy i leczenia. Opracowanie wskazuje również, że leczenie przeciwpadaczkowe (**lewetyracetam**, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, karbamazepina, tiagabina, topiramet, wigabatryna, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, prymidon, zonisamid) może nasilić objawy depresji u chorych z powodu występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia np. wigabatryną, tiagabiną, topiramatem, fenobarbitalem. Niektóre leki przeciwpadaczkowe działają z kolei pozytywnie stabilizując nastrój jak np. lamotrygina, jeszcze inne mogą być neutralne w tym zakresie. W przypadku gabapentyny, lewetyracetamu i okskarbazepiny brak dotychczas wiarygodnych danych dotyczących ich wpływu na objawy depresji u pacjentów.

*Seethalakshmi et al. 2007 [78]*

Celem opracowania było przybliżenie problemu występowania depresji u pacjentów z padaczką, jej diagnozy i leczenia. Depresja jest powszechna u chorych z padaczką, ale różni się od depresji diagnozowanej u osób bez padaczki. Na nasilenie depresji wpływ mogą mieć takie czynniki jak: stres w życiu codziennym związany lub niezwiązany z chorobą, niektóre leki przeciwpadaczkowe np. wigabatryna, tiagabina, topiramet, fenobarbital. Leczenie depresji u pacjentów z padaczką może być skuteczne, ponieważ nowe leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwyty serotoniny, takie jak: setralina, citalopram i paroksetyna, nie zmniejszają skuteczności leków przeciwpadaczkowych i mogą być bezpiecznie stosowane w tej grupie chorych.

*Hesdorffer et al. 2009 [79]*

Opracowanie dotyczy komunikatu wydanego przez FDA w 2008 roku ostrzegającego o istnieniu zwiększonego ryzyka samobójstw u pacjentów leczonych za pomocą leków przeciwpadaczkowych. Autorzy opracowania zwracają uwagę na brak systematycznie zgromadzonych danych dotyczących problemu oraz na fakt, że wyniki dotyczące wszystkich 11 leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, karbamazepina, felbamat, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramet, walproinian, zonisamid) uwzględnionych w raporcie FDA zgrupowano razem, mimo że cechują je różne mechanizmy działania, a ryzyko związane z ich stosowaniem również jest zróżnicowane. Ponadto, ryzyko związane z brakiem kontroli nad napadami padaczkowymi jest znacznie większe w porównaniu do niewielkiego ryzyka samobójstwa. Autorzy opracowania nie zgadzają się zatem z wnioskami zawartymi w raporcie FDA, uważając je za zbyt uogólnione. Rekomendują jednak rutynową ocenę pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi pod kątem występowania lub nie objawów depresji, lęku i ryzyka popełnienia samobójstwa.

*Aldenkamp et al. 2003 [80]*

Celem opracowania wtórnego była ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, lamotrygina, topiramát, okskarbazepina, tiagabina, gabapentyna) na zdolności poznawcze pacjentów. Okskarbazepina nie wpływa istotnie na zdolności poznawcze dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką, brak jest jednak dostatecznych danych dotyczących wpływu leku u dzieci i młodzieży. Lamotrygina poprawia zdolności poznawcze pacjentów, natomiast topiramát pogarsza je. W przypadku lewetyracetamu, tiagabiny i gabapentyny brak jest wystarczających danych w zakresie oceny ich wpływ na zdolności poznawcze pacjentów.

*Ben-Menachem 2007 [81]*

Celem opracowania wtórnego była ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, kwas walproinowy, gabapentyna, lamotrygina, topiramát, karbamazepina, wigabatryna, fenytoina, pregabalina, felbamat, zonisamid) na masę ciała pacjentów. Topiramát, zonisamid i felbamat są lekami przeciwpadaczkowymi zwiększającymi ryzyko utraty masy ciała przez pacjentów, natomiast gabapentyna, wigabatryna, pregabalina, kwas walproinowy i prawdopodobnie karbamazepina zwiększają ryzyko wzrostu masy ciała chorych. Lewetyracetam, lamotrygina i fenytoina nie wpływają na zmianę masy ciała pacjentów. Ze względu na wpływ leków przeciwpadaczkowych na zmiany masy ciała pacjentów zalecany jest regularny monitoring ich masy ciała w trakcie terapii przeciwpadaczkowej.

*Beghi et al. 2011 [82]*

Celem opracowania jest ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, walproinian, wigabatryna, karbamazepina, diazepam, fenytoina) na funkcjonowanie układu odpornościowego pacjentów. Badania wskazują, że modulują one aktywność układu odpornościowego, zarówno odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej. Ponadto, leki przeciwpadaczkowe zwłaszcza te metabolizowane w wątrobie wchodzi w interakcje z lekami stosowanymi w ramach immunoterapii np. ACTH, deksametazonem, hydrokortyzonem, metylprednizolonem, cyklofosfamidem, metotreksatem, rytuksymabem. Należy zwrócić uwagę, że stosowanie leków przeciwpadaczkowych wiąże się z ryzykiem wystąpienia zagrażającego życiu zespołu nadwrażliwości indukowanego lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, lamotrygina, okskarbazepina, felbamat, zonisamid.

*Tomson et al. 2009 [83]*

Celem opracowania była ocena teratogennego wpływu leków przeciwpadaczkowych (lewetyracetam, gabapentyna, topiramát, okskarbazepina, walproinian, karbamazepina, lamotrygina, fenobarbital, fenytoina, zonisamid) stosowanych u ciężarnych pacjentek z padaczką na rozwój ich dzieci. Wyniki wskazują, że leki przeciwpadaczkowe stosowane w czasie ciąży, zwłaszcza w jej pierwszym trymestrze, prowadzą do wad rozwojowych lub zaburzeń w zdolnościach poznawczych u dzieci.

Dostępne dane dotyczą takich leków jak: walproinian, karbamazepina, lamotrygina, fenobarbital, fenytoina, gabapentyna, topiramát, lewetyracetam, okskarbazepina, zonisamid, jednak są one dość ograniczone. Walproinian nie jest zalecany w I linii leczenia kobiet starających się o dziecko ze względu na dość duże ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u dzieci, karbamazepina jest bezpieczniejsza, podobnie jak lamotrygina, w przypadku której dochodzą jednak problemy związane z potencjalnymi zmianami w farmakokinetyce leku w czasie ciąży. W przypadku lewetyracetamu, topiramatu i innych nowych leków przeciwpadaczkowych wciąż brak wystarczających danych do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków w zakresie bezpieczeństwa ich stosowania w czasie ciąży.

*Lateef et al. 2007 [84]*

Celem opracowania była ocena teratogenności leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, topiramát, okskarbazepina, lamotrygina, karbamazepina, walproinian, prymidon, fenobarbital, fenobarbital, fenytoina, barbiturany, zonisamid) stosowanych przez pacjentki w trakcie ciąży i ich wpływu na ryzyko wystąpienia schorzeń oraz wad wrodzonych u dzieci. Dostępne dane wskazują, że ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych jest duże w przypadku walproinianu stosowanego w ramach politerapii lub w dużych dawkach. Wciąż brak wiarygodnych danych dotyczących wpływu karbamazepiny, fenobarbitalu i fenytoiny na ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych. Dane dotyczące lamotryginy są zachęcające, ale i w przypadku jej stosowania w trakcie ciąży odnotowano przypadki rozszczepów w obrębie twarzo-czaszki. Brak wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania innych leków przeciwpadaczkowych (lewetyracetam, topiramát, zonisamid) przez ciężarne pacjentki. Ponadto, leki przeciwpadaczkowe mogą mieć negatywny wpływ na noworodki, u których odnotowano zaburzenia w oddychaniu, objawy odstawienia leków oraz krwotoki.

*Brak autorów 2005 [85]*

Opracowanie dotyczy wpływu leczenia przeciwpadaczkowego (**lewetyracetam**, okskarbazepina, topiramát, karbamazepina, walproinian, pregabalina, fenytoina, fenobarbital, prymidon, benzodiazepiny) u ciężarnych pacjentek na ich dzieci. Wyniki badań wskazują, że ciężarne pacjentki leczone przeciwpadaczkowo są bardziej narażone na poronienie niż zdrowe kobiety, a dzieci poddane w czasie rozwoju płodowego ekspozycji na działanie leków przeciwpadaczkowych są bardziej narażone na: wewnątrzmaciczne zahamowanie rozwoju, wady wrodzone oraz opóźnienie rozwojowe. Starsze leki przeciwpadaczkowe, takie jak: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon i przede wszystkim walproinian sodu są teratogenne, a ryzyko wzrasta jeszcze bardziej, gdy są stosowane razem. Mniej wiarygodnych danych dotyczących potencjalnie teratogennego wpływu istnieje w przypadku nowych leków przeciwpadaczkowych (np. lewetyracetam, okskarbazepina, topiramát).

*Kothare et al. 2007 [86]*

Celem opracowania była ocena profilu bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpadaczkowych

(**lewetyracetam**, wigabatryna, lamotrygina, gabapentyna, topiramát, okskarbazepina, karbamazepina, walproinian, zonisamid, felbamat, fenobarbiton, fenytoina, benzodiazepiny, etozuksymid) w populacji dzieci. Negatywny wpływ leków przeciwpadaczkowych może wystąpić już podczas rozwoju płodowego, gdy matka dziecka jest leczona, czego konsekwencją mogą być wady rozwojowe u dzieci lub opóźnienie rozwoju neuropoznawczego. W populacji dzieci leczonych przeciwpadaczkowo występuje zwiększone ryzyko zaburzeń zachowania. Obserwowano również negatywny wpływ leków przeciwpadaczkowych na: gęstość mineralną kości, stężenia poszczególnych frakcji lipidowych, zmiany masy ciała, zmiany hormonalne oraz w funkcjach reprodukcyjnych i endokrynnych, jak i na zaburzenia snu. Dodatkowym utrudnieniem związanym z leczeniem przeciwpadaczkowym dzieci są działania niepożądane specyficzne dla wieku i związane z różnicami w farmakokinetyce leków.

*Leśkiewicz et al. 2008 [87]*

Opracowanie wtórne dotyczące wpływu leczenia przeciwpadaczkowego (**lewetyracetam**, tiagabina, wigabatryna, lamotrygina, walproinian, karbamazepina, okskarbazepina, felbamat, fenytoina, fenobarbital, prymidon) na funkcje endokrynne pacjentów. Dostępne dane wskazują, że leki przeciwpadaczkowe, głównie walproinian i karbamazepina, mogą być przyczyną zaburzeń hormonalnych u chorych z padaczką, szczególnie w odniesieniu do hormonów płciowych. Karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fenobarbital i prymidon mogą wpływać na funkcjonowanie tarczycy, takich efektów nie stwierdzono w przypadku walproinianu, lewetyracetamu, tiagabiny, wigabatryny i lamotryginy. Walproinian dodatkowo wpływa na poziom leptyny i insuliny, a tym samym na masę ciała chorych. Ponadto, wpływ leków przeciwpadaczkowych na aktywność osi podwzgórze-przysadka-gonady zależy od płci.

*Bartl 2007 [88]*

Opracowanie dotyczy oceny wpływu leczenia przeciwpadaczkowego (**lewetyracetam**, karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, walproinian, diazepam, fenobarbital, fenytoina, prymidon) na zmiany w tkance kostnej pacjentów. Dotychczasowe dane wskazują na negatywny wpływ karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, walproinianu na stan kości oraz w mniejszym stopniu prymidonu. Brak danych w odniesieniu do diazepamu, gabapentyny, lamotryginy i lewetyracetamu. Porównanie populacji osób zdrowych z chorymi na padaczkę wskazuje, że są oni bardziej zagrożeni wystąpieniem osteopenii oraz osteoporozy, a ryzyko rośnie wraz z wiekiem.

*Verrotti et al. 2007 [89]*

Celem opracowania była ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych (**lewetyracetam**, wigabatryna, tiagabina, topiramát, lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, karbamazepina, kwas walproinowy, etozuksymid, fenytoina, felbamat, barbiturany, benzodiazepiny,) na ryzyko wystąpienia zaburzeń widzenia. Zaburzenia widzenia są odnotowywane w przypadku wielu leków przeciwpadaczkowych,

bark natomiast danych dotyczących powszechności tych zaburzeń, ich nasilenia oraz klinicznej istotności. Dotychczas potwierdzony jest związek między zaburzeniami widzenia i stosowaniem wigabatryny. Tiagabina, benzodiazepiny i karbamazepina również powodują zaburzenia widzenia, chociaż rzadziej. W przypadku pozostałych analizowanych leków przeciwpadaczkowych (barbiturany, etozuksymid, felbamat, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, fenytoina, topiramet, kwas walproinowy) przypadki zaburzeń widzenia są rzadkie lub bardzo rzadkie. Istnieją również dane wskazujące, że zaburzenia widzenia związane z leczeniem wigabatryną i karbamazepiną mogą być nieodwracalne.

### **9.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa**

Dane zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vetira® [36] i potwierdzone danymi z Charakterystyce Produktu Leczniczego Kepra® [37] wskazują, że stosowanie lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów, zarówno w terapii wspomagającej jak i monoterapii. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w związku ze stosowaniem lewetyracetamu jest niewiele większe w porównaniu do placebo, podobnie jest w przypadku ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: senność, astenia, zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie. Brak również wyraźnego związku między dawką leku a reakcją, ale częstość i ciężkość działań niepożądanych zmniejszały się wraz z czasem trwania terapii. Podobne wyniki uzyskano w monoterapii [36].

Leczenie przeciwpadaczkowe wiąże się z występowaniem działań niepożądanych [55], jednak dostępne dane wskazują, że stosowanie lewetyracetamu jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów, zarówno dzieci i młodzież, jak i dorosłych [50], [69], [70], [71], [72]. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: senność, osłabienie, zawroty głowy, które zwykle pojawiają się na początku terapii i ustępują wraz z czasem jej trwania, a ich nasilenie oceniane jest jako łagodne lub umiarkowane. Najcięższymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem lewetyracetamu są zaburzenia behawioralne, częstsze w populacji dzieci oraz osób z wcześniej już występującymi zaburzeniami zachowania, które są jednak odwracalne i po przerwaniu leczenia ustępują. Dodatkową zaletą lewetyracetamu jest brak wpływu na enzymy wątrobowe oraz brak interakcji międzylekowych, co czyni go użytecznym w terapii wspomagającej [69], [70], [71], [72]. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych oraz parametrach życiowych. Tolerancja leku utrzymuje się przez długi okres czasu [72].

Lewetyracetam jest bezpieczny w leczeniu ciężarnych pacjentek, ponieważ ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u dzieci jest mniejsze w porównaniu zwłaszcza do starszych leków przeciwpadaczkowych np. walproinianu, fenobarbitalu [46], [58], [59].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*; CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania lewetyracetamu przewyższają ryzyko wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych [40].



## 10. Opracowania (badania) wtórne

### 10.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 33 opracowania (badania) wtórne [90]-[128] dotyczących zastosowania lewetyracetamu w leczeniu padaczki. Odnaleziono:

- 7 raportów HTA opisanych w 8 referencjach [90]-[97],
- 24 przeglądy systematyczne opisane w 28 referencjach [98]-[125],
- 1 meta-analizę [127],
- 1 analizę zbiorczą [128].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została przedstawiona w Aneksie do niniejszego opracowania w rozdziale 16.8.

### 10.2. Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

**W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [90]-[128], dotyczące porównania lewetyracetamu względem omawianych komparatorów (technologie opcjonalnych: lamotryginy, karbamazepiny, kwasu walproinowego, walproinianu sodu, kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wszystkie odnalezione badania włączono do niniejszego przeglądu systematycznego jako badania potencjalnie przydatne do analizy klinicznej. Spośród nich z dużą starannością wyekstrahowano te, które zapewniały największą możliwą homogeniczność analizowanych populacji pacjentów oraz metod badawczych.**

**Lewetyracetam jest zalecany w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi lub nie przez NICE [90]-[91], AHQR [93], CADTH [92], CHMP [94], HAS [95], [96], SMC [97], ILAE [116]-[117]. Uwzględnione w niniejszej analizie opracowania (badania) wtóre potwierdzają efektywność kliniczną lewetyracetamu w leczeniu padaczki [101], [102], [103], [108], [109], [127] w porównaniu do placebo. Opracowania (badania) wtóre potwierdzają również efektywność kliniczną lewetyracetamu na tle jego komparatorów (lamotrygina, karbamazepina, kwas walproinowy, walproinian sodu, kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu) oraz innych leków stosowanych w leczeniu padaczki [100], [104]-[105], [106], [107], [111]-[112], [116], [118], również w populacji dzieci i młodzieży [102], [109], [111]-[112], starszych osób [100], ciężarnych kobiet [103]-[104], [105], [106]. Efektywność kliniczną leków**

potwierdzono także w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi wtórnice uogólnionymi lub nie [111]-[112], [116], [118] również w populacji dzieci i młodzieży [111]-[112].

**Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych wskazują, że profil bezpieczeństwa lewetyracetamu jest dobry w porównaniu do placebo, jak również jest on dobrze tolerowany przez pacjentów** [98], [99]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem lewetyracetamu są: senność, osłabienie, zawroty głowy, które pojawiają się głównie w pierwszym miesiącu leczenia [98]. Należy zwrócić uwagę na potencjalne zaburzenia behawioralne [99], zwłaszcza u dzieci i młodzieży [110]. Profil bezpieczeństwa lewetyracetamu na tle jego komparatorów (lamotrygina, karbamazepina, walproinian) oraz innych leków stosowanych w leczeniu padaczki również jest dobry [120], także w populacji dzieci i młodzieży [120]. Problemem związanym ze stosowaniem lewetyracetamu i innych leków przeciwpadaczkowych są: zaburzenia behawioralne [123] i psychiczne [110], [116], [122], [126], zaburzenia, nastroju [121], motoryczne [124]. Leki przeciwpadaczkowe wpływają również na masę ciała, ryzyko infekcji [128], a w przypadku ciężarnych pacjentek zwiększają ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u ich dzieci [125].

Istotnym problemem wskazywanym w uwzględnionych opracowaniach (badań) wtórnych [98]-[128], związanym z porównaniem efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych jest bardzo ograniczona liczba wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych, w których poszczególne leki przeciwpadaczkowe są ze sobą bezpośrednio porównywane. Ze względu na heterogeniczność metodyki badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych utrudnione lub niemożliwe jest również przeprowadzenie porównania pośredniego.

**Podsumowując, lewetyracetam jest efektywny klinicznie i rekomendowany w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia.**

## 11. Dyskusja

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) lewetyracetamu (Vetira<sup>®</sup>, roztwór doustny) w porównaniu do wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) oraz lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym, zdiagnozowanym u około 50 milionów osób na świecie i około 300-400 tysięcy w Polsce (co stanowi około 1% populacji) [195], [198]. Ze względu na szerokie rozpowszechnienie, **padaczka stanowi poważny problem społeczny**, ponieważ powtarzające się napady padaczkowe mogą zagrażać życiu (urazy podczas napadu lub nagły zgon z powodu padaczki, SUDEP), sprzyjają występowaniu chorób współistniejących takich jak depresja, zaburzenia lękowe oraz istotnie ograniczają jakość życia chorych, ponieważ napady wpływają na nieobecność w pracy lub w szkole, utrudniają kontakty społeczne, a często wymagają także stosowania politerapii i częstszych wizyt u lekarza [196], [197], [199], [200], [201]. Z powyższych względów konieczna jest skuteczna kontrola choroby. **Lewetyracetam jest skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym, rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Epileptologii [198], NICE [90]-[91], Epileptic Society [202], ILAE [116]-[117] oraz AHQR [93], CADTH [92], CHMP [94], HAS [95], [96], SMC [97]. Lewetyracetam w postaci roztworu doustnego zaleca się w populacji pacjentów stosujących niskie dawki leku**, ze względu na to, że dostępne moce tabletek nie są odpowiednie do początkowego stosowania u dzieci ważących mniej niż 25 kg **oraz u pacjentów niebędących w stanie połknąć tabletki lub do stosowania dawki poniżej 250 mg** [36], [37].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą) z zastosowaniem lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich i pośrednich między lewetyracetamem w postaci roztworu doustnego, a wybranymi komparatorami w formie roztworów doustnych (postaci płynnych) w analizowanym wskazaniu oraz braku możliwości zestawienia wyników w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w analizie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne [1]-[2], które **potwierdziło biorównoważność lewetyracetamu w formie 10% roztworu doustnego (750 mg) z lewetyracetamem w postaci tabletek (750 mg)** w populacji zdrowych ochotników.

Bazując na wynikach badania dotyczącego biorównoważności lewetyracetamu [1]-[2] zidentyfikowano i uwzględniono w niniejszym opracowaniu 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] i 1 nierandomizowane badanie [12] z zastosowaniem lewetyracetamu w formie tabletek względem karbamazepiny o standardowym lub kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w postaci tabletek oraz 2 randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem lewetyracetamu w formie tabletek względem lamotryginy w postaci tabletek [13]-[14], [15]-[19] (w badaniu [13]-[14] lewetyracetam bezpośrednio porównano z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu oraz z lamotryginą) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Nie odnaleziono badań klinicznych, które pozwoliłyby na bezpośrednie lub pośrednie porównanie lewetyracetamu z pozostałymi komparatorami (kwas walproinowy [o standardowym uwalnianiu], walproinian sodu [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu [o przedłużonym uwalnianiu]) w analizowanym wskazaniu, ani na zestawienie ich wyników, ponieważ nie zidentyfikowano badania z zastosowaniem lewetyracetamu względem naturalnego przebiegu choroby (np. placebo) w monoterapii padaczki. Zatem, porównanie efektywności klinicznej (bezpośrednie, pośrednie lub w postaci zestawienia danych) lewetyracetamu i kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) jest na chwilę obecną nie możliwe. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach niniejszej analizy został spełniony wymóg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, który mówi o konieczności przeprowadzenia w ramach przeglądu porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [191].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio lewetyracetam w postaci tabletek z karbamazepiną o standardowym lub kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu lub z lamotryginą w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority* [8], [15]-[19] lub *non-inferiority* [3]-[7], [20]-[24] (w przypadku badań [9]-[10], [11], [13]-[14] brak danych o typie badania). **W skali GRADE metodyka badań [3]-[7], [11], [13]-[14] została oceniona wysoko, badań [8], [9]-[10], [15]-[19], [20]-[24] – jako średnia, a badania [12] – jako niska** (badanie non-RCT), **w skali Jadad badania uzyskały 2-5 punktów** (5 punktów [3]-[7], 4 punkty [11], 3 punkty [13]-[14], [15]-[19], [20]-[24], 2 punkty [8], [9]-[10]) ze względu na metodę randomizacji [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [15]-[19], [20]-[24] i podwójne zamaskowanie ([3]-[7], [11], [13]-[14]). Wyniki badań [9]-[10] i [11] przedstawiono jedynie w formie doniesień konferencyjnych, a badania [13]-[14] – w postaci doniesienia konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych.

Analizowana populacja objęła dorosłych i młodzież w wieku co najmniej 16 lat w badaniach RCT [3]-

[7], [20]-[24] i badaniu non-RCT [12] lub co najmniej 60 lat w badaniach [11], [13]-[14], zgodnie ze wskazaniem zawartym w ChPL [36] oraz w wieku co najmniej 12 lat [15]-[19], 14 lat [9]-[10] lub 15 lat [8]. We wszystkich uwzględnionych badaniach u pacjentów zdiagnozowano padaczkę z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi lub nie, pacjenci wcześniej nie byli leczeni, a lewetyracetam (tabletki), karbamazepina (o standardowym lub kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu) lub lamotrygina były stosowane w monoterapii. **Zatem, badana populacja odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania lewetyracetamu oraz wybranych komparatorów, a jej reprezentatywność została oceniona wysoko.**

W uwzględnionych badaniach klinicznych stosowano lewetyracetam (tabletki) w dawkach 500 – 3 000 mg/dobę [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [12], [13]-[14], [15]-[19], [20]-[24], karbamazepinę w dawkach 200 – 1 200 mg/dobę [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [12], [13]-[14], [20]-[24] oraz lamotryginę w dawkach 50 – 300 mg/dobę [13]-[14], [15]-[19]. Stosowane w badaniach dawki leków odpowiadały dawkom zalecanym w Charakterystykach Produktów Leczniczych: Vetira® [36] w badaniach [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [12], [13]-[14], [15]-[19], [20]-[24], Tegretol® [204] (karbamazepina o kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu) w badaniach [3]-[7], [8], [9]-[10], [13]-[14], [20]-[24] i Amizepin PPH® [205] (karbamazepina o standardowym uwalnianiu) w badaniu [12], brak danych o sposobie uwalniania leku w badaniu [11] oraz Eptirigine® [210] (lamotrygina) w badaniach [13]-[14], [15]-[19]. **Zatem, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków oraz możliwość ich dostosowania do potrzeb pacjentów.**

**W uwzględnionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty** (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: średnią i medianę procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych, odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (u których zaobserwowano co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych względem fazy wstępnej badania), odsetek pacjentów oraz odsetek dni całkowicie wolnych od napadów padaczkowych. Dodatkowo w ramach badań oceniano wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na zdolności poznawcze pacjentów, jakość życia oraz dokonano oceny neuropsychologicznej pacjentów. Nie analizowano ryzyka nagłego, niewyjaśnionego zgonu z powodu padaczki (SUDEP), ponieważ w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach nie odnotowano ani jednego przypadku powyższych zdarzeń. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych, w tym ciężkich i poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem oraz rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono ostatecznie 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[7],

[8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] bezpośrednio porównujących lewetyracetam (tabletki) z karbamazepiną o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży od 16. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Z powodu istotnej heterogeniczności między badaniami przeprowadzenie meta-analizy ich wyników w opinii Autorów analizy było przeciwwskazane, dlatego wyniki poszczególnych badań przedstawiono oddzielnie.

**W zakresie skuteczności klinicznej w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w dawce 1 000 mg/dobę istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** większy odsetek pacjentów zrezygnował z leczenia i udział w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy **w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę** o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki) **w dawce 400 mg/dobę [3], istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** szybciej wystąpił pierwszy napad padaczkowy, mniejszy odsetek pacjentów pozostał wolny od napadów padaczkowych, większy odsetek pacjentów zrezygnował z udziału w leczeniu i badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w ciągu 12 miesięcy obserwacji **w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę** o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki) **w dawce 600 mg/dobę [20], istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** mniejszy odsetek pacjentów zrezygnował z udziału w badaniu w ciągu 24 tygodni obserwacji **w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę** o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki) **w dawce 800 mg/dobę [10]**. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w skuteczności klinicznej lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (niezależnie od dawki) np. odsetku pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy, odsetku pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy [3], ocenie nasilenia napadów padaczkowych w skali NHS3, lęku w skali HAS, depresji w skali BDI-2, jakości snu w okresie 4-6 tygodni obserwacji [8], wpływu leczenia na jakość życia pacjentów i stan zdrowia w okresie 6 miesięcy obserwacji [20], wyniki testów neuropsychologicznych sprzed leczenia i po 12 i 24 tygodniach leczenia [9], [10].

W badaniu [13]-[14] porównywano skuteczność kliniczną lewetyracetamu (tabletki) w zakresie dawek 500 – 3 000 mg/dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w zakresie dawek 200 – 1 200 mg/dobę, w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów. W badaniu wykazano, że **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** **większy** odsetek pacjentów ukończył leczenie i udział w badaniu **w grupie leczonej lewetyracetamem**, ponadto ocena jakości życia była **istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ )** **lepszą w tej grupie** w zakresie oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych, poziomu energii lub jej braku, zdolności poznawczych czy ogólnej oceny jakości życia w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu. **Nie wykazano istotnych**



**statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami w zakresie: odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych do w okresie do 30. tygodnia i w okresie całego trwania badania (58 tygodni) oraz oceny jakości życia w odniesieniu do pozostałych analizowanych aspektów, takich jak: ocena samopoczucia, efekty leczenia, funkcjonowanie społeczne, ocena zdrowia oraz w zakresie odsetka pacjentów, u których nie stwierdzono zmian w zdolnościach poznawczych lub uległy one poprawie lub pogorszeniu, w okresie obserwacji wynoszącym 58 tygodni [14]. Wyniki badania obserwacyjnego (dotyczące bezpośredniego porównania lewetyracetamu względem karbamazepiny) [12] potwierdziły wyniki uzyskane w badaniach randomizowanych.

**W zakresie profilu bezpieczeństwa w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w dawce 1 000 mg/dobę istotnie statystycznie ( $p<0,05$ )** większy odsetek pacjentów doświadczył ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy **w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę** o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki) **w dawce 600 mg/dobę** [20]. Profil bezpieczeństwa lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (niezależnie od dawki) był porównywalny ( $p>0,05$ ) w przypadku: wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu w okresie obserwacji 24 tygodni obserwacji [10] i 12 miesięcy [3], [20], wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego, wystąpienia działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem, wystąpienia poważnego (ang. *severe*) działania niepożądanego, wystąpienia zgonu w okresie obserwacji 12 miesięcy [20]. W badaniu [13]-[14], w którym dostosowywano dawki leków do potrzeb pacjentów **nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i działań niepożądanych ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 58 tygodni [14]. W randomizowanym badaniu [8] i w obserwacyjnym badaniu [12] nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanych leków: lewetyracetamu i karbamazepiny.

**Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych również potwierdzają efektywność lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży od 16. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką** [111]-[112], [116], [118]. Ponadto, **lewetyracetam jest rekomendowany przez HAS [96], SMC [97]** wedle oceny, których lewetyracetam jest efektywny klinicznie w analizowanym wskazaniu.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono również 2 randomizowane badania kliniczne [13]-[14], [15]-[19] bezpośrednio porównujące lewetyracetam (tabletki) z lamotryginą (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży od 16. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Z powodu istotnej heterogeniczności między badaniami przeprowadzenie meta-analizy ich wyników w opinii Autorów analizy było przeciwwskazane, dlatego wyniki poszczególnych badań przedstawiono oddzielnie.



W badaniu [15]-[19] z ustalonymi dawkami leków (lewetyracetam w dawce 2 000 mg/dobę vs lamotrygina w dawce 200 mg/dobę) **nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic** między porównywanymi grupami w zakresie: odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia, w okresie 16 ostatnich tygodni leczenia i w całym okresie leczenia (26 tygodni), odsetka pacjentów, którzy ukończyli udział w leczeniu oraz jakości życia w okresie 26 tygodni obserwacji [15]. Natomiast, w badaniu [13]-[14], w którym dawki leków dostosowano do potrzeb pacjentów (lewetyracetam w zakresie dawek 500 - 3 000 mg/dobę vs lamotrygina w zakresie dawek 50 - 300 mg/dobę) wykazano, że **jakość życia była istotnie statystycznie ( $p>0,05$ ) lepsza** w zakresie oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych i zdolności poznawczych **w grupie leczonej lewetyracetamem** w porównaniu do grupy otrzymującej lamotryginę. Natomiast, **nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic** w zakresie: odsetka pacjentów, którzy ukończyli udział w leczeniu, odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie do 30. i do 58. tygodnia leczenia oraz w ocenie pozostałych aspektów jakości życia (ogólna ocena jakości życia, samopoczucie, poziom energii lub jej brak, efekty leczenia, funkcjonowanie społeczne, ocena zdrowia, zdolności poznawcze) oraz w odsetku pacjentów, u których nie stwierdzono zmian w zdolnościach poznawczych lub uległy one poprawie lub pogorszeniu w okresie 58 tygodni obserwacji [14].

W zakresie profilu bezpieczeństwa w obu badaniach [13]-[14], [15]-[19] **lewetyracetam okazał się porównywalnie bezpieczny ( $p>0,05$ ) jak lamotrygina** w odniesieniu do ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i wystąpienia działań niepożądanych ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni [15] lub 58 tygodni [14]. Oceniono również, że większość ciężkich działań niepożądanych nie była związana z zastosowanym leczeniem [15].

**Celem leczenia pacjenta z padaczką jest całkowita lub przynajmniej częściowa redukcja częstości występowania napadów padaczkowych, dlatego w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych można uznać, że cel ten został osiągnięty, przynajmniej u części pacjentów leczonych lewetyracetamem.** Ponadto, w ramach większości uwzględnionych w niniejsze analizie badań klinicznych [3]-[7], [11], [12], [13]-[14], [15]-[19], [20]-[24], możliwe było dostosowanie dawki stosowanego leku do indywidualnych potrzeb pacjentów, co sprawia że **potencjalne różnice w efektach leczenia obserwowanych w badaniach klinicznych, jak i w praktyce klinicznej, nie powinny być znaczące.**

Istotnym problemem związanym z oceną efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych jest brak bezpośrednich porównań między nimi oraz zróżnicowane metody prowadzonych badań, które uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego, tak jak to ma miejsce w przypadku badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Raportowane w trakcie badań klinicznych działania niepożądane występujące po zastosowaniu lewetyracetamu miały u przeważającej liczby pacjentów łagodne lub umiarkowane nasilenie. Większość z nich była przejściowa i występowała głównie w okresie zwiększania dawki. W żadnym z uwzględnionych badań nie odnotowano zgonów będących przypadkami nagłego, niewyjaśnionego zgonu u pacjentów z padaczką (ang. *Sudden Unexplained Death in Epileptic Patients*; SUDEP), ani zgonów związanych z zastosowaniem lewetyracetamu [3], [8], [9]-[10], [11], [12], [14], [15], [20]. **Zatem, lewetyracetam cechuje dobry profil bezpieczeństwa, a częstość występowania działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z ich powodu w realnej praktyce klinicznej może być mniejsza, dzięki dostosowaniu długości okresu zwiększania dawki leku oraz wielkości samej dawki do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta** [36], [37]. Powyższe wnioski potwierdzają również wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [50], [69], [70], [71], [72], [98], [99]. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem lewetyracetamem były: senność, osłabienie, zawroty głowy, natomiast najcięższymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia behawioralne (drażliwość, agresja) lub psychiczne (psychoza) oraz poznawcze [47], [49], [64], [73], [75], [98], [99], [110], [126], które są częstsze w populacji dzieci i młodzieży oraz osób z wcześniej już występującymi zaburzeniami zachowania, a które są odwracalne i ustępują po przerwaniu leczenia. Warto zauważyć, że część pacjentów oceniła zmiany jako pozytywne np. wzrost energii, czujności, aktywności oraz poprawę zdolności poznawczych, takich jak: poprawa szybkości reakcji psychomotorycznych, koncentracji i pamięci [47].

**Dodatkową zaletą lewetyracetamu jest brak jego wpływu na enzymy wątrobowe oraz brak interakcji międzylekowych, co czyni go użytecznym w terapii pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami lub wymagających zastosowania dodatkowych leków przeciwpadaczkowych** [36], [69], [70], [71], [72]. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych oraz parametrach życiowych, a **tolerancja leku utrzymuje się przez długi okres czasu** [72]. Ponadto, **lewetyracetam jest bezpieczny w leczeniu ciężarnych pacjentek, ponieważ ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u dzieci jest mniejsze zwłaszcza w porównaniu do starszych leków przeciwpadaczkowych** np. walproinianu, fenobarbitalu [46], [58], [59], [125]. **Zatem, ponieważ działania niepożądane związane z mechanizmem działania lewetyracetamu są dobrze poznane, istnieje możliwość ich kontrolowania, co potwierdza fakt, że w trakcie badań klinicznych nie odnotowano nieoczekiwanych działań niepożądanych. Z tego względu stosowanie lewetyracetamu jest bezpieczne, jakkolwiek należy zachować ostrożność podczas jego przyjmowania, ponieważ jak każdy lek może wywołać działania niepożądane, zwłaszcza w przypadku predysponowanych pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami np. w zachowaniu lub psychicznymi.**

Pacjenci leczeni lewetyracetamem w badaniach klinicznych oceniali również jakość swojego życia [3]-

[7], [13]-[14], [20]-[24]. Ocena pacjentów po zastosowanej terapii poprawiła się w odniesieniu do: ogólnej oceny jakości życia, lęku przed wystąpieniem napadu padaczkowego oraz samopoczucia, ale obniżyła się odnośnie: funkcji poznawczych oraz oceny skutków działania leków. Choroby przewlekłe, takie jak padaczka, obniżają sprawność fizyczną i umysłową chorego, pogarszając jego funkcjonowanie w społeczeństwie. W przypadku padaczki nieprzewidywalny charakter napadów stanowi zagrożenie dla życia pacjentów i ich rodzin, zaburzając tym samym wszystkie dziedziny życia, a lęk przed niespodziewanym napadem dodatkowo ogranicza aktywność chorych i często uniemożliwia kontynuowanie pracy zawodowej. Dodatkowo występują niedogodności związane z częstymi wizytami u lekarza, a czasem również konieczność hospitalizacji z powodu urazu wywołanego napadem [200], [201]. **Ze względu na tak istotny wpływ padaczki na jakość życia chorych, nawet ograniczona poprawa, stwierdzona przez pacjentów uczestniczących w badaniach, ma niewątpliwie korzystny efekt na ich funkcjonowanie.**

Dodatkowym, **poważnym i bardzo rozpowszechnionym problemem towarzyszącym padaczce i pogorszeniu jakości życia są zaburzenia psychiczne** występujące w okresie międzynapadowym oraz śródnapadowym. Ze względu na różnorodność objawów trudno je zdiagnozować. Do najczęstszych zaburzeń psychicznych międzynapadowych należą: depresja (około 50% chorych, w tym 20% pacjentów wymagających długotrwałej terapii lekami przeciwdepresyjnymi), zaburzenia lękowe (16% pacjentów), zespół otępienny (20-30% chorych), psychozy międzynapadowe (10-30% pacjentów). Ponadto, ryzyko samobójstwa jest 5-10-krotnie większe u osób z padaczką niż w populacji ogólnej. Obserwuje się również: zaburzenia uwagi, pamięci i uczenia się, znaczne ograniczenie płynności mowy oraz zaburzenia myślenia [199]. Do zaburzeń psychicznych towarzyszących lub wywoływanych przez padaczkę, mogą się przyłączyć również zaburzenia spowodowane przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych, takie jak halucynacje oraz zaburzenia psychotyczne. W uwzględnionych opracowaniach (badaniach) wtórnych Autorzy podkreślali również, że najcięższymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem lewetyracetamem są zaburzenia behawioralne (drażliwość, agresja) lub psychiczne (psychoza) [47], [49], [64], [73], [75], [98], [99], [110], częste zwłaszcza w populacji dzieci i młodzieży oraz osób z wcześniej już występującymi zaburzeniami zachowania. Jednak, tego rodzaju działania niepożądana występują również w przypadku stosowania innych leków przeciwpadaczkowych (zaburzenia behawioralne [123] i psychiczne [110], [116], [122], [126], zaburzenia nastroju [121], motoryczne [124]), a biorąc pod uwagę, że pojawiają się one głównie w pierwszych tygodniach leczenia i zależą od dawki leku, możliwe jest ograniczenie ich występowania, dostosowując odpowiednio wielkość dawki i szybkość jej zwiększania do potrzeb pacjenta. **Ponadto, korzyści wynikające ze stosowania leków przeciwpadaczkowych, w tym lewetyracetamu, związane z poprawą kontroli choroby, będą przewyższać ewentualne niedogodności związane z przyjmowaniem leków, tym bardziej, że zmiany w zachowaniu wywołane terapią lewetyracetamem są odwracalne i po przerwaniu leczenia ustępują.** Należy również podkreślić, że część pacjentów oceniła zmiany jako

pozytywne np. wzrost energii, czujności, aktywności i poprawę nastroju, a konkretnie zmniejszenie objawów depresji i lęku [47].

Ponadto, warto również podkreślić, że lewetyracetam w postaci tabletek jest na chwilę obecną (marzec 2013) finansowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu [218].

Ze względu na wykazaną klinicznie biorównoważność lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletek można stwierdzić, że **lewetyracetam w formie roztworu doustnego jest wartościową opcją terapeutyczną (o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrym profilem bezpieczeństwa) z powodu łatwości i wygody dawkowania (zwłaszcza w niskich dawkach) oraz przyjmowania leku np. w populacji osób z problemami z przełykaniem.**

## 12. Ograniczenia analizy klinicznej

### Ograniczenia analizy

1. Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego z wybranymi, aktywnymi komparatorami: karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina, w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.
2. Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego lewetyracetamu w postaci tabletek z wybranymi, aktywnymi komparatorami: kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.
3. Brak możliwości przeprowadzenia zestawienia wyników porównania bezpośredniego lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego/ tabletek z naturalnym przebiegiem choroby rozumianym np. jako podanie placebo oraz wyników porównania bezpośredniego wybranych, aktywnych komparatorów z naturalnym przebiegiem choroby: kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, ze względu na brak takich badań klinicznych.
4. Z powodu braku odpowiednich badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego, uwzględniono badania z zastosowaniem lewetyracetamu w postaci tabletek w porównaniu z wybranymi, aktywnymi komparatorami: karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) i lamotrygina w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie.
5. Ocenę skuteczności oparto o wyniki zawarte w dziennikach napadów padaczkowych prowadzonych przez samych pacjentów lub ich rodziców/ prawnych opiekunów, co mogło generować pewne błędy, szczególnie jeśli byli oni zobowiązani do rozróżniania rodzajów napadów padaczkowych, jednak z uwagi na fakt, że badania były podwójnie zamaskowane, ewentualny błąd dotyczył w równym stopniu obydwu ramion badawczych.

6. Występujące działania niepożądane były różnie definiowane co oznacza, że w różnych badaniach te same działania niepożądane mogły być w różny sposób opisywane, a bez definicji nie było to możliwe do zweryfikowania, stąd porównywano jedynie działania niepożądane identycznie opisywane. Ponadto, działania niepożądane oceniane były przez badaczy według różnych skal np. COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) lub *World Health Organization*, lub *MedDra*, uwzględniano również prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych według różnych zasad, np. występujące z częstością  $\geq 5$ ,  $\geq 10\%$  lub  $\geq 20\%$  w badaniach, jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych, co niwelowało prawdopodobnie ewentualne nieścisłości dotyczące terminologii.

7. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie**

1. Wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie badania kliniczne były randomizowane, z wyjątkiem badania [12] oraz podwójnie zamaskowane, z wyjątkiem badań:

- otwarte: badanie dotyczące biorównoważności [1]-[2], lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [9]-[10], [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- pojedynczo zamaskowanie: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8].

2. Brak opisu zastosowanej metody randomizacji: badanie dotyczące biorównoważności [1]-[2], lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8], [9]-[10], [11], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14].

3. Brak opisu zastosowanej metody zamaskowania: badanie dotyczące biorównoważności [1]-[2], lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8], [9]-[10], [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14].

4. Wiek pacjentów uczestniczących w uwzględnionych badaniach był zróżnicowany:

- 14-42 lata lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [9]-[10],
- 15-66 lat lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8],
- $\geq 12$  lat lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- $\geq 16$  lat lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7], [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12],
- $\geq 60$  lat lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [11], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14].

5. Wiek pacjentów uczestniczących w uwzględnionych badaniach był odmienny od wieku populacji, dla której lek zarejestrowano  $\geq 16$  lat w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki:

- lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu: 14-42 lata [9]-[10], 15-66 lat [8],
- lewetyracetam vs lamotrygina:  $\geq 12$  lat [15]-[19].

6. Częstość napadów padaczkowych oceniana w fazie wstępnej badania, a wskazująca na nasilenie choroby, również różniła się w poszczególnych badaniach:

- $\geq 1$  napad w okresie 6 miesięcy: lewetyracetam karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14],
- $\geq 1$  napad w okresie 3 miesięcy: lewetyracetam karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- brak danych: lewetyracetam karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8], [9]-[10], [11], lewetyracetam karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12].

7. Wielkość grup pacjentów w badaniach klinicznych ma wpływ na prawdopodobieństwo wykazania statystycznie istotnych różnic, z tego względu preferowano badania przeprowadzone na dużych grupach chorych, jednak nie zawsze takie badania były dostępne;  $< 100$  pacjentów w grupie uczestniczyło w badaniach:

- lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu:  $N=10$  vs  $N=7$  [9]-[10], brak danych ilu pacjentów w poszczególnych grupach:  $N=36$  [8],  $N=37$  [11].

8. Możliwość redukcji dawki podawanego leku, jeśli pacjent ją źle tolerował:

- lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7], [11], [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- brak danych: karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [9]-[10].

9. Populacje pacjentów, dla których analizowano wyniki badań, również były różne:

- populacja ITT i PP: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7] i [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- populacja ITT: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8] i [9]-[10],
- populacja PP: lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12],
- brak danych: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [11].



## 10. Odmienny czas trwania leczenia i obserwacji:

- 4-6 tygodni lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8],
- 24 tygodnie lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [9]-[10],
- 26 tygodni lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- 52 tygodni lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [20]-[24],
- 55 tygodni lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7],
- 1 rok lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [11], lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12],
- 58 tygodni lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14].

11. Badania różniły się punktacją w skali *Jadad*, oceniającą wiarygodność badań klinicznych:

- 2 punkty: badanie dotyczące biorównoważności [1]-[2], lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8] i [9]-[10],
- 3 punkty: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- 4 punkty: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [11],
- 5 punktów: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7].

12. Badania różniły się jakością metod badania i uzyskanych wyników ocenianych w skali *GRADE*:

- wysoka: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7] i [11], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14],
- średnia: badanie dotyczące biorównoważności [1]-[2], lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8] i [9]-[10] i [20]-[24], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- niska: lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12].

13. Badania różniły się jakością dowodów naukowych ocenianych w skali *GRADE*:

- A: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7] i [8] i [11] i [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- B: badanie dotyczące biorównoważności [1]-[2], lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [9]-[10], lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12].

14. Badania różniły się podejściem do testowanej hipotezy były:

- typu *superiority*: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- typu *non-inferiority*: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7] i [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12],
- brak danych: badanie dotyczące biorównoważności [1]-[2], lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [9]-[10] i [11], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14].

15. Brak oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu [12] lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu.

16. Badania opublikowane jedynie w formie doniesienia konferencyjnego/ abstraktu/ posteru: [9]-[10], [11], dlatego brakuje w nich szeregu istotnych informacji:

- badanie [9]-[10] lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu brak danych czy było jedno- czy wielośrodkowe, czy była możliwość redukcji dawki leku, bardzo ograniczona charakterystyka wyjściowa populacji, oceniano tylko wpływ leczenia na zdolności kognitywne pacjentów,
- badanie [11] lewetyracetam vs karbamazepina, brak danych o sposobie uwalniania leku, dotyczyło tylko starszych pacjentów (co najmniej 60 lat), brak danych w jakim układzie przeprowadzono badanie.

17. Wyniki badania lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14] opublikowano dotychczas jedynie w formie doniesienia konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych.

18. W badaniu [15]-[19] stosunkowo duży odsetek pacjentów miał napady padaczkowe uogólnione.

19. Badanie [1]-[2] dotyczące biorównoważności było badaniem jednośrodkowym.

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników porównań oceniono jako średnią, ze względu na wysoką lub średnią ocenę tych badań w skali *Jadad*, a także ich metodologii w skali GRADE. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia licznych działań niepożądanych. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

### 13. Wnioski końcowe

**1. W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono bezpośredniego, ani pośredniego porównania lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi):** karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina, w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, **ze względu na brak badań klinicznych** (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną).

**2.** Z powodu braku badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o uwzględnieniu w ramach niniejszej analizy również badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w formie tabletek. Biorównoważność obu porównywanych form lewetyracetamu (roztwór doustny 750 mg vs tabletki 750 mg) wykazano w badaniu RCT [1]-[2] z udziałem zdrowych ochotników.

**3.** W wyniku przeszukania medycznych baz danych **zidentyfikowano 6 badań RCT [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] oraz 1 badanie non-RCT (nierandomizowane) [12], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z karbamazepiną** (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) oraz **2 badania RCT [13]-[14], [15]-[19], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z lamotryginą w postaci tabletek** (w badaniu [13]-[14] lewetyracetam porównywano z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu oraz z lamotryginą) **w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.** Nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności) bezpośrednio porównujących lewetyracetam z kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu), walproinianem sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w analizowanej populacji chorych. Z tego względu podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego między lewetyracetamem i pozostałymi komparatorami poprzez wspólny komparator – karbamazepinę (tylko badania z jej zastosowaniem spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy dotyczącej populacji, wskazania, wiarygodności publikacji). Z powodu istotnej heterogeniczności zidentyfikowanych badań klinicznych nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między lewetyracetamem [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] z kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu), walproinianem sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu; badanie [20]-[24] dotyczyło populacji z napadami uogólnionymi, a zatem nieodpowiadającymi założeniom niniejszej analizy), kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w analizowanym wskazaniu [25]-[27],

[28]-[29], [30], [31]. Zatem, ostatecznie przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej (bezpośrednie, pośrednie lub w postaci zestawienia danych) lewetyracetamu i kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) jest na chwilę obecną nie możliwe. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach niniejszej analizy został spełniony wymóg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, który mówi o konieczności przeprowadzenia w ramach przeglądu porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [191].

**Wyniki uwzględnionych badań RCT oraz badania non-RCT wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną lewetyracetamu w postaci tabletek w zakresie redukcji napadów padaczkowych w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) oraz lamotryginy w formie tabletek, jak i porównywalny profil bezpieczeństwa w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.**

7. W trakcie przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań o niższej wiarygodności z zastosowaniem lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) w analizowanym wskazaniu.

8. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [36]-[89] (charakterystyki produktu leczniczego, raporty o działaniach niepożądanych, komunikaty, badania kliniczne i opracowania (badania) wtórne) potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) w analizowanym wskazaniu.

9. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [90]-[128] są zgodne z wnioskami wpływającymi z niniejszej analizy w odniesieniu do efektywności klinicznej lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu.

**10. Podsumowując, lewetyracetam jest istotnie statystycznie i klinicznie podobnie skuteczny oraz bezpieczny w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym lub kontrolowanym/ przedłużonym uwalnianiu) i lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Lewetyracetam w postaci tabletek jest na chwilę obecną (marzec 2013) finansowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu [218]. Ze względu na wykazaną klinicznie biorównoważność lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletek można stwierdzić, że **lewetyracetam w formie roztworu doustnego jest wartościową opcją terapeutyczną (o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrym profilu bezpieczeństwa) z powodu****

---

**łatwości i wygody dawkowania (zwłaszcza w niskich dawkach) oraz przyjmowania leku np. w populacji osób z problemami z przełykaniem.**

## 14. Bibliografia

### A. Pierwotne badania kliniczne

#### ***Badanie kliniczne dotyczące biorównoważności lewetiracetamu w postaci roztworu doustnego i w tabletkach – badania RCT***

- [1] Coupez R., Straetemans R., Sehgal G. et al. Levetiracetam: relative bioavailability and bioequivalence of a 10% oral solution (750 mg) and 750-mg tablets. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43 (12): 1370-1376.
- [2] Coupez R., Straetemans R., Sehgal G. et al. Levetiracetam: relative bioavailability and bioequivalence of 10% oral solution (750 mg) and 750 mg tablets. *Epilepsia.* 2004; 45 (Suppl. 3): 139, abstract p333.

#### ***Monoterapia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką***

#### **Porównania bezpośrednie**

#### **Lewetiracetam (tabletki) vs karbamazepina o standardowym lub kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki)**

##### Badania randomizowane

- [3] Brodie M.J., Perucca E., Ryvlin P. et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2007; 68 (6): 402-408.
- [4] Brodie M., Ben-Menachem E., Perucca E. Efficacy of levetiracetam monotherapy: randomised double-blind head-to-head comparison with carbamazepine-CR in newly diagnosed epilepsy patients with partial onset or generalised tonic-clonic seizures. *Epilepsia.* 2006; 47 (Suppl. 3): 1-2.
- [5] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=levetiracetam+AND+epilepsy&rank=12> (NCT00150735, protokół), marzec 2013.
- [6] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=levetiracetam+AND+epilepsy&rank=41> (NCT00150787, protokół), marzec 2013.
- [7] Korabathina K., Benbadis S.R. Levetiracetam is as effective as carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Expert Rev. Neurotherap.* 2007; 7 (6): 599-601.
- [8] Cho Y.W., Kim do H., Motamedi G.K. The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: compared with the effect of carbamazepine-CR monotherapy. *Seizure.* 2011; 20 (4): 336-339.
- [9] Specchio L., Goffredo R., Castriota O. et al. Event-related potentials (ERPS) in the evaluation of the effect of levetiracetam and carbamazepine on cognitive functions in adult newly diagnosed epileptic patients. Preliminary results of a randomized open trial [abstract no: T189]. *Epilepsia.* 2009; 50 (Suppl. 4): 98.
- [10] Guido M., Tommaso M., Neve A. et al. Event-related potentials in the evaluation of the effect of levetiracetam and carbamazepine on cognitive function in newly diagnosed epilepsy patients: preliminary results of a randomised trial. *Epilepsia.* 2007; 48 (Suppl. 7): 107, abstract no: p244.
- [11] Ramsay T., Bainbridge J., Fredericks T. et al. Results of a randomized double-blind comparison of levetiracetam and carbamazepine in new onset seizures in a geriatric population. *Epilepsia.* 2007; 48 (Suppl. 6): 36-37. Abstract no 1.095.

##### Badanie bez randomizacji z grupą kontrolną

- [12] Helmstaedter C., Witt J.A. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial. *Epilepsy Behav.* 2010; 18 (1-2): 74-80.

#### **Lewetiracetam (tabletki) vs lamotrygina (tabletki) vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) – badanie RCT**

- [13] Werhahn K.J., Trinka E., Döbner J. et al. Levetiracetam is superior to carbamazepine-SR in newly diagnosed epilepsy in the elderly: results of the step-one trial. *Epilepsia.* 2012; 53 (Suppl. 5): 49, Abstract no: p164.
- [14] [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00438451](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00438451), marzec 2013.

#### **Lewetiracetam (tabletki) vs lamotrygina (tabletki) – badanie RCT**

- [15] 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. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83(11): 1093-1098.
- [16] Rosenow F., Bauer S., Reif P. et al. Lamotrigine versus levetiracetam in the initial monotherapy of epilepsy; first results of the LALIMO study - an open randomized controlled head to head phase 3B trial [abstract no: E542]. *Epilepsia.* 2009; 50 (Suppl. 4): 195-196.
- [17] Rosenow F., Bauer S., Reif P. et al. Lamotrigine versus levetiracetam in the initial monotherapy of epilepsy - results of the LaLiMo Study - an open randomized controlled head to head phase 3B trial including 410 patients. *Epilepsia.* 2008; 49 (Suppl. 7): 106. Proceedings of the 62nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, WA. 5-9 December, 2008. Abstract no 1.242
- [18] Karakizlis H., Klein K.-M., Bauer S. et al. Lamotrigine versus levetiracetam in the initial monotherapy of epilepsy (LaLiMo): an open, prospective, multicenter, randomized phase III study: study design and interim report. *Epilepsia.* 2007; 48 (Suppl. 3): 11-12, Abstract No:

34.

[19] [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00242606](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00242606), marzec 2013.

**Lewetyracetam (tabletki) vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki) vs walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) – badania RCT**

- [20] Trinka E., Marson A.G., Van Paesschen W. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2012; 1-10.
- [21] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=levetiracetam+AND+epilepsy&rank=21> (NCT00175903, protokół), marzec 2013.
- [22] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=levetiracetam+AND+epilepsy&rank=14> (NCT00175903, protokół i wyniki), marzec 2013.
- [23] Pohlmann-Eden B., Paesschen W., Hallstrom Y. et al. The Komet study: an open-label, randomized, parallel-group trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam with sodium valproate and carbamazepine as monotherapy in subjects with newly-diagnosed epilepsy. *Epilepsia.* 2008; 49 (Suppl 7.): 448-449, abstract no 3.242
- [24] Trinka E., Paesschen W., Hallstrom Y. et al. The KOMET Study: an open-label, randomized, parallel-group trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam with sodium valproate and carbamazepine as monotherapy in subjects with newly diagnosed epilepsy [abstract no: 006]. *Epilepsia.* 2009; 50 (Suppl. 4): 45.

**Badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego**

**Karbamazepina o standardowym uwalnianiu (tabletki) vs kwas walproinowy o standardowym uwalnianiu (tabletki) – badania RCT**

- [25] Czapinski P., Terczynski A., Czapinska E. Randomized 36-month comparative study of valproic acid (VPA), phenytoin (PHT), phenobarbital (PB) and carbamazepine (CBZ) efficacy in patients with newly diagnosed epilepsy with partial complex seizures. *J. Neurol. Sci.* 1997; 150 (Suppl. 1): S162-S163.
- [26] Czapinski P., Terczynski A., Czapinska E. Randomised 36-month comparative study of valproic acid, phenytoin, phenobarbital and carbamazepine efficacy in patients with newly diagnosed epilepsy with partial complex seizures. *Epilepsia.* 1997; 38 (Suppl. 3): 42.
- [27] Czapinski P., Terczynski A., Czapinska E. Comparative study of valproic acid (VPA), phenytoin (PHT), phenobarbital (PB) and carbamazepine (CBZ) in patients with newly diagnosed epilepsy with partial complex seizures (Abstract). *J. Neurol.* 1997; 244 (Suppl. 3): S95-S96.

**Karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki) vs kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) – badania RCT**

- [28] Czapirski P., Terczyński A. Open randomized comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1996; 30 (3): 419-426.
- [29] Czapinski P., Czapinska E., Terczynski A. Open randomized comparative trial of valproate and carbamazepine in adult-onset epilepsy. *Epilepsia.* 1996; 37 (Suppl. 4): 5.
- [30] Loiseau P., Weber M., Boon P. et al. Comparative multicenter study of the efficacy and tolerability of LA 40220 SRF (Depakine Chrono) and carbamazepine SRF (CBZ) in partial epilepsy: a collaborative European multicenter study. *Epilepsia.* 1993; 34 (Suppl. 2): 167.

**Karbamazepina o o standardowym uwalnianiu (tabletki) vs walproinian sodu o standardowym uwalnianiu (tabletki) – badania RCT**

- [31] Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F. et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *NEJM.* 1992; 327: 765-771.

**B. Badania nieopublikowane (w toku)**

- [32] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=levetiracetam+AND+epilepsy&rank=49> (NCT01210690), marzec 2013.
- [33] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=levetiracetam+AND+epilepsy&rank=6> (NCT00150709), marzec 2013.
- [34] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=levetiracetam+AND+epilepsy&rank=59> (NCT00614549), marzec 2013.
- [35] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00985348>, marzec 2013.

**C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

**URLP**

- [36] Charakterystyka Produktu Leczniczego Vetira® (lewetiracetam; roztwór doustny).
- [37] Charakterystyka Produktu Leczniczego Keppra® (lewetiracetam; roztwór doustny).
- [38] [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/229/original/UCB\\_Keppra\\_A4.pdf?1282749756](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/229/original/UCB_Keppra_A4.pdf?1282749756), marzec 2013.



- [39] [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/663/original/Komunikat\\_UCB\\_Keppra\\_29.07.2010.pdf?1281692786](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/663/original/Komunikat_UCB_Keppra_29.07.2010.pdf?1281692786), marzec 2013.
- EMA
- [40] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa produktu leczniczego Keppra® (lewetyracetam).
- FDA
- [41] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm153318.htm>, marzec 2013.
- [42] <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM168792.pdf>, marzec 2013.
- [43] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm074939.htm>, marzec 2013.
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Keppra® (lewetyracetam; roztwór doustny).
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb
- [45] <http://www.lareb.nl/Databank/Zoek-op-geneesmiddel.aspx>, marzec 2013.
- Badania kliniczne dotyczące profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu i innych leków przeciwpadaczkowych
- [46] Shallcross R., Bromley R.L., Irwin B. et al. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*. 2011; 76 (4): 383-389.
- [47] Helmstaedter C., Fritz N.E., Kockelmann E. et al. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2008; 13 (3): 535-541.
- [48] Helmstaedter C., Mihov Y., Toliat M.R. et al. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 34-44.
- [49] Yilmaz H. Comparison of motor activity and sleep in patients with complex partial seizures on levetiracetam treatment and a group of healthy subjects. *Behav. Neurol.* 2007; 18 (3): 165-170.
- [50] Hirsch L.J., Arif H., Buchsbaum R. et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia*. 2007; 48(7): 1351-1359.
- [51] Ozden H., Kabay S.C., Toker A. et al. The effects of levetiracetam on urinary 15f-2t-isoprostane levels in epileptic patients. *Seizure*. 2010; 19 (8): 514-516.
- [52] Gelisse P., Juntas-Morales R., Genton P. et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. *Epilepsia*. 2008; 49 (2): 308-315.
- [53] Sahaya K., Goyal M.K., Sarwal A. et al. Levetiracetam-induced thrombocytopenia among inpatients: a retrospective study. *Epilepsia*. 2010; 51: 2492-2495.
- [54] Harden C.L., Nikolov B.G., Kandula P. et al. Effect of levetiracetam on testosterone levels in male patients. *Epilepsia*. 2010; 51 (11): 2348-2351.
- [55] Wieshmann U.C., Tan G.M., Baker G. Self-reported symptoms in patients on antiepileptic drugs in monotherapy. *Acta Neurol. Scand.* 2011; 124 (5): 355-358.
- [56] Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D. et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2007; 68 (20): 1701-1709.
- [57] Wang X.-Q., Shi X.-B., Au R. et al. Influence of chemical structure on skin reactions induced by antiepileptic drugs-The role of the aromatic ring. *Epilepsy Res.* 2011; 94: 213-217.
- [58] Hernández-Díaz S., Smith CR., Shen A. et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012; 78 (21): 1692-1699.
- [59] Vajda F.J., Graham J., Roten A. et al. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *J. Clin. Neurosci.* 2012; 19 (1): 57-59.
- [60] Bachmann T., Bertheussen K.H., Svalheim S. et al. Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2011; 191: 23-27.
- [61] Svalheim S., Taubøll E., Luef G. et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav.* 2009; 16 (2): 281-287.
- [62] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=levetiracetam+AND+epilepsy&rank=65> (NCT00460070), marzec 2013.
- [63] 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: 30-33.
- [64] 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; 14 (1): 202-209.
- [65] Patorno E., Bohn R.L., Wahl P.M. et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA*. 2010; 303 (14): 1401-1409.
- [66] Arana A., Wentworth C.E., Ayuso-Mateos J.L. et al. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *NEJM*. 2010; 363 (6): 542-551.

- [67] Belcastro V., Striano P., Gorgone G. et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2010; 51 (2): 274-279.
- [68] Varoglu A.O., Yildirim A., Aygul R. et al. Effects of valproate, carbamazepine, and levetiracetam on the antioxidant and oxidant systems in epileptic patients and their clinical importance. *Clin. Neuropharmacol.* 2010; 33 (3): 155-157.
- Opracowania (badania) wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu i innych leków przeciwpadaczkowych
- [69] Sirsi D., Safdieh J.E. The safety of levetiracetam. *Expert Opin. Drug Saf.* 2007; 6 (3): 241-250.
- [70] Abou-Khalil B. Benefit-risk assessment of levetiracetam in the treatment of partial seizures. *Drug Saf.* 2005; 28 (10): 871-890.
- [71] Briggs D.E., French J.A. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. *Expert Opin. Drug Saf.* 2004; 3 (5): 415-424.
- [72] Arroyo S., Crawford P. Safety profile of levetiracetam. *Epileptic Disord.* 2003; 5 (Suppl. 1): S57-63.
- [73] Wade J.F., Dang C.V., Nelson L. et al. Emergent complications of the newer anticonvulsants. *J. Emerg. Med.* 2010; 38 (2): 231-237.
- [74] Besag F.M. Behavioural effects of the new anticonvulsants. *Drug Saf.* 2001; 24 (7): 513-536.
- [75] Besag F.M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin. Drug Saf.* 2004; 3 (1): 1-8.
- [76] Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia*. 2006; 47 (SUPPL. 2): 28-33.
- [77] Miller J.M., Kustra R.P., Vuong A. et al. Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs. *Drugs*. 2008; 68 (11): 1493-1509.
- [78] Seethalakshmi R., Krishnamoorthy E.S. Depression in epilepsy: Phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Dis.* 2007; 9 (1): 1-10.
- [79] Hesdorffer D.C., Kanner A.M. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm? *Epilepsia*. 2009; 50 (5): 978-986.
- [80] Aldenkamp A.P., De Krom M., Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 2003; 44 (Suppl. 4): 21-29.
- [81] Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy-a review. *Epilepsia*. 2007; 48 (Suppl. 9): 42-45.
- [82] Beghi E., Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system. *Epilepsia*. 2011; 52 (Suppl. 3): 40-44.
- [83] Tomson T., Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol. Clin.* 2009; 27 (4): 993-1002.
- [84] Lateef T.M., Nelson K.B. In utero exposure to antiepileptic drugs: Teratogenicity and neonatal morbidity. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2007; 7 (2): 133-138.
- [85] Brak autorów. Antiepileptics, pregnancy and the child. *Drug Therap. Bull.* 2005; 43 (2): 13-16.
- [86] Kothare S.V., Kaleyias J. The adverse effects of antiepileptic drugs in children. *Expert Opin. Drug Saf.* 2007; 6 (3): 251-265.
- [87] Leśkiewicz M, Budziszewska B, Lason W. Endocrine effects of antiepileptic drugs. *Przegl. Lek.* 2008; 65 (11): 795-798.
- [88] Bartl R. Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2007; 132 (27): 1475-1479.
- [89] Verrotti A., Manco R., Matricardi S. et al. Antiepileptic drugs and visual function. *Pediatr. Neurol.* 2007; 36 (6): 353-360.

#### **D. Opracowania (badania) wtórne (raporty HTA, przeglądy systematyczne, meta-analizy, analizy zbiorcze)**

##### Raporty HTA

- [90] NICE (National Institute for Clinical Excellence). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. 2012.
- [91] NICE (National Institute for Clinical Excellence). Newer drugs for epilepsy in adults. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 76. 2004.
- [92] CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Levetiracetam treatment in patients with epilepsy: clinical and cost-effectiveness and safety. 2011.
- [93] AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality). Evaluation of effectiveness and safety of antiepileptic medications in patients with epilepsy. Evidence-based Practice Center Systematic Review Protocol. 2010.
- [94] EMA (European Medicines Agency). Keppra (levetiracetam). CHMP assessment report for paediatric use studies submitted according to Article 145 of the Regulation (EC) No 1901/2006. 22 October 2012.
- [95] HAS (Haute Autorité de Santé). Opinion. Keppra® (levetiracetam). 2007.
- [96] HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la Commission. Keppra® (levetiracetam). 2010.
- [97] SMC (Scottish Medicines Consortium). Resubmission. Levetiracetam, 250, 500, 750 and 1000 mg tablets and levetiracetam oral solution 100 mg/ml (Keppra®). No. 397/07. 2008.

##### Przeglądy systematyczne

- [98] French J., Edrich P., Cramer J.A. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: A new antiepileptic drug. *Epilepsy Res.* 2001; 47 (1-2): 77-90.
- [99] Cramer J.A., De Rue K., Devinsky O. et al. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (2): 124-132.
- [100] Jankovic S.M., Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012; 8 (1): 81-91.

- [101] Lyseng-Williamson K.A. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 2011; 71 (4): 489-514.
- [102] Verrotti A., D'Adamo E., Parisi P. et al. Levetiracetam in childhood epilepsy. *Paediatr. Drugs*. 2010; 12 (3): 177-186.
- [103] Longo B., Forinash A.B., Murphy J.A. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann. Pharmacother*. 2009; 43 (10): 1692-1695.
- [104] Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S. 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.
- [105] Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50 (5): 1247-1255.
- [106] Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y. et al. Management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50 (5): 1229-1236.
- [107] Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y. et al. Management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50 (5): 1237-1246.
- [108] De Smedt T., Raedt R., Vonck K. et al. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev*. 2007; 13 (1): 57-78.
- [109] Vigeveno F. Levetiracetam in pediatrics. *J. Child. Neurol*. 2005; 20 (2): 87-93.
- [110] Glauser T.A. Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients. *J. Child Neurol*. 2004; 19 (Suppl. 1): S25-38.
- [111] French J.A., Kanner A.M., 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; 45 (5): 401-409.
- [112] French J.A., Kanner A.M., 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; 62 (8): 1252-1260.
- [113] Bromley R., Pulman J., Adab N. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; NO: 11.
- [114] Pulman J., Bromley R., Adab N. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; NO: 11.
- [115] Hamed S.A. Psychiatric symptomatology and disorders related to epilepsy and antiepileptic medications. *Expert Opin. Drug Saf*. 2011; 10 (6): 913-934.
- [116] 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; 47 (7): 1094-1120.
- [117] Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54(3): 551-563.
- [118] Vazquez B. Monotherapy in epilepsy: Role of the newer antiepileptic drugs. *Arch. Neurol*. 2004; 61 (9): 1361-1365.
- [119] de Goede C., Gupta R. Antiepileptic drugs versus no treatment or placebo for children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2007; NO: 4.
- [120] Guerrini R., Zaccara G., La Marca G. et al. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf*. 2012; 35 (7): 519-533.
- [121] Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf*. 2007; 30 (7): 555-567.
- [122] Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf*. 2007; 30 (2): 123-142.
- [123] Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. Behavioral adverse effects of antiepileptic drugs in epilepsy. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2012; 32 (3): 362-375.
- [124] Zaccara G., Cincotta M., Borgheresi A. et al. Adverse motor effects induced by antiepileptic drugs. *Epileptic Dis*. 2004; 6 (3): 153-168.
- [125] Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2005; 4 (11): 781-786.
- [126] Piedad J., Rickards H., Besag F.M. et al. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. *CNS Drugs*. 2012; 26(4): 319-335.

Meta-analizy

- [127] Lo B.W., Kyu H.H., Jichici D. et al. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. *Can. J. Neurol. Sci.* 2011; 38 (3): 475-486.

Analizy zbiorcze

- [128] Hirsch L.J., Svoronos A. Infections are more common with most aeds than placebo. *Epilepsy Curr.* 2012; 12 (1 SUPPL. 1), abstract 1.272.

**E. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej**

- [129] Bootsma H.P., Ricker L., Hekster Y.A. et al. The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure.* 2009; 18 (5): 327-331.
- [130] Chung S., Wang N., Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure.* 2007; 16 (4): 296-304.
- [131] Musicco M., Beghi E., Solari A. et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology.* 1997; 49(4): 991-998.
- [132] Verity C.M., Hosking G., Easter D.J. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev. Med. Child Neurol.* 1995; 37(2): 97-108.
- [133] Loiseau P., Cohadon S., Jogeix M. et al. Efficacy of sodium valproate in partial epilepsy. Crossed study of valproate and carbamazepine. *Rev. Neurol (Paris).* 1984; 140 (6-7): 434-437.
- [134] Shuster J.L. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic clonic seizures in adults. *Psychosomatics.* 1993; 34(5): 464.
- [135] So E., Lai C.W., Pellock J. et al. Comparison of safety and efficacy of valproate and carbamazepine in the treatment of complex partial seizures. *Epilepsia.* 1990; 31(5): 618.
- [136] So E.L., Lai C.W., Pellock J. et al. Safety and efficacy of valproate and carbamazepine in the treatment of complex partial seizures. *J. EPILEPSY.* 1992; 5(3): 149-152.
- [137] Bourdet S.V., Gidal B.E., Alldredge B.K. Pharmacologic management of epilepsy in the elderly. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash).* 2001; 41(3): 421-436.
- [138] Fountoulakis K.N., Gonda X., Samara M. et al. Antiepileptic drugs and suicidality. *J. Psychopharmacol.* 2012; 26: 1401-1407.
- [139] Patsalos P.N. Levetiracetam: Pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 2004; 13(1-2): 1-168.
- [140] Leach J.P. Levetiracetam in the management of epilepsy. *Hosp Med.* 2004 Dec;65(12):740-4.
- [141] Yamada M., Welty T.E. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45(11): 1406-1415.
- [142] Ben-Menachem E. Levetiracetam: treatment in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Nov;4(11):2079-88.
- [143] Nash EM, Sangha KS. Levetiracetam. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 Jul 1;58(13):1195-9.
- [144] Hovinga C.A. Levetiracetam: A novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy.* 2001; 21(11): 1375-1388.
- [145] Ferrendelli J.A. Concerns with antiepileptic drug initiation: safety, tolerability, and efficacy. *Epilepsia.* 2001; 42 (Suppl. 4): 28-30.
- [146] Sander J.W. New antiepileptic drugs in practice--how do they perform in the real world? *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2005; 181: 26-29.
- [147] Camfield P., Camfield C. The Office Management of Epilepsy. *Semin. Pediat. Neurol.* 2006; 13(4): 201-207.
- [148] Macleod S., Appleton R.E. The new antiepileptic drugs. *Arch. Dis. Child. Edu. Pract. Edit.* 2007; 92: ep182-ep188.
- [149] Abou-Khalil B. Benefit-risk assessment of levetiracetam in the treatment of partial seizures. *Drug Saf.* 2005; 28(1): 871-890.
- [150] Ben-Menachem E. Preliminary efficacy of levetiracetam in monotherapy. *Epileptic Disord.* 2003; 5 (Suppl. 1): S51-55.
- [151] Abou-Khalil B., Lazenby B. Long-term experience with levetiracetam. *Epileptic Disord.* 2003; 5 (Suppl. 1): S33-37.
- [152] Devinsky O., Elger C. Efficacy of levetiracetam in partial seizures. *Epileptic Disord.* 2003; 5 (Suppl. 1): S27-31.
- [153] Kaminski R.M., Matagne A., Patsalos P.N. et al. Benefit of combination therapy in epilepsy: a review of the preclinical evidence with levetiracetam. *Epilepsia.* 2009; 50(3): 387-397.
- [154] Farooq M.U., Bhatt A., Majid A., Gupta et al. Levetiracetam for managing neurologic and psychiatric disorders. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009; 66(6): 541-561.
- [155] Lesser R.P. Challenges in seizure management: Wrong diagnosis, wrong drug, wrong dose? *Adv. Stud. Med.* 2005; 5: 124-132.
- [156] Rheims S., Cucherat M., Arzimanoglou A. et al. Greater response to placebo in children than in adults: A systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. *PLoS Medicine.* 2008; 5(8): 1223-1237.
- [157] Guekht A.B. Korczyn A.D. Bondareva I.B. et al. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. *Epilepsy Beh.* 2010; 17(1): 64-69.
- [158] Sethi N.K., Torgovnick J., Arsura E. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2007; 69: 937; author reply 937-938.
- [159] Cumbo E., Ligori L.D. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy*

- Behav. 2010; 17(4): 461-466.
- [160] Privitera M. Efficacy of levetiracetam: a review of three pivotal clinical trials. *Epilepsia*. 2001; 42 (Suppl. 4): 31-35.
- [161] Ben-Menachem E., Fortpled C., Falter U. Evaluation of the efficacy and tolerability of levetiracetam (LEV) monotherapy in epileptic patients with complex partial onset seizures. *Epilepsia*. 1999; 40 (Suppl. 2): 249.
- [162] Leppik I.E., Birnbaum A.K. Epilepsy in the elderly. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010; 1184: 208-224.
- [163] Mintzer S., Mattson R.T. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia*. 2009; 50 (SUPPL. 8): 42-50.
- [164] Tonner F. Monotherapy with levetiracetam in newly diagnosed patients suffering from epilepsy. 2008.
- [165] Tonner F. A double-blind, randomized, placebo-controlled 5 parallel groups, confirmatory trial on the efficacy and safety of L059 (levetiracetam) used as add-on therapy in patients from 16 to 65 years with epilepsy with partial onset seizures under treatment with anti-epileptic drugs. 2008.
- [166] Buyle S. Levetiracetam versus standard antiepileptic drugs (carbamazepine and valproate) used as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. 2005.
- [167] Lyseng-Williamson K.A. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs*. 2011; 25(1): 901-905.
- [168] Verdrú P. Epilepsy in children: the evidence for new antiepileptic drugs. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2005; 112(181): 17-20.
- [169] Heller A.J., Chesterman P., Elwes R.D. et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1995; 58(1): 44-50.
- [170] Richens A., Davidson D.L., Cartledge N.E. et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994; 57(6): 682-687.
- [171] Callaghan N., Kenny R.A., O'Neill B. et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1985; 48(7): 639-644.
- [172] Callaghan N., O'Neill B., Kenny R.A. A comparison between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as single drug treatment in epilepsy [abstract]. *Irish J. Med. Sci.* 1981; 150: 194.
- [173] Callaghan N., Kenny R.A., O'Neill B. et al. A comparative study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy: a preliminary communication. *Br. J. Clin. Pract.* 1983; 27: 7-9.
- [174] Callaghan N., Kenny R.A., O'Neill B. et al. A comparative study of carbamazepine, sodium valproate and phenytoin as monotherapy in epilepsy: an updated report [abstract]. *Irish J. Med. Sci.* 1984; 153: 154.
- [175] Goggin T. A re-appraisal by control and seizure type of serum levels in previously untreated patients taking part in a prospective study comparing sodium valproate, phenytoin and carbamazepine as mono-therapy in epilepsy [abstract]. *Irish J. Med. Sci.* 1984; 153: 154.
- [176] Mohanraj R., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 6(3): 382-387.
- [177] Marson A.G., Williamson P.R., Taylor S. et al. Efficacy of carbamazepine and valproate as monotherapy for early epilepsy and single seizures. *Neurology*. 2006; 67(10): 1872-1875.
- [178] Sadzot B., Moonen G. When a seizure occurs.... *Rev. Med. Liege*. 2009; 64(1): 58-62.
- [179] Glass G.A., Stankiewicz J., Mithoefer A. et al. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology*. 2005; 64(6): 1084-1085.
- [180] Nash E, Sangha K. Levetiracetam. University HealthSystem Consortium (UHC). Drug Monograph. 2000.
- [181] D'Souza J., Johnson M., Borghs S. Meta-analysis of nonpsychotic behavioral treatment emergent adverse events in brivaracetam and levetiracetam development programs. *Epilepsia*. 2012; 53 (SUPPL. 5): 118.
- [182] Alsaadi T.M., Koopmans S., Apperson M. et al. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure*. 2004; 13(1): 58-60.
- [183] Vlasov P.N., Karlov V.A., Komelkova E.G. Monotherapy with levetiracetam in adult patients with partial epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2010; 110 (11 Pt 2): 15-20.
- [184] Kutlu G., Gomceli Y.B., Unal Y. et al. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav.* 2008; 13(3): 542-544.
- [185] Onat F., Ozkara C. Adverse effects of new antiepileptic drugs. *Drugs Today*. 2004; 40 (9): 325-342.
- [186] Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia*. 2001; 42 (Suppl. 4): 36-39.
- [187] Belcastro V., Costa C., Galletti F. et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur. J. Neurol*. 2007; 14 (10): 1176-1178.
- [188] Dailly E, Bouquié R, Bentué-Ferrer D. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Therapie*. 2010 Jan-Feb;65(1):67-70.

#### F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [189] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), <http://www.aotm.gov.pl>, marzec 2013.
- [190] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), marzec 2013.

- [191] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [192] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [193] <http://ccg.cochrane.org/non-randomised-controlled-study-nrs-designs>, marzec 2013.
- [194] Sierocka R., Wiśniewska N., Stawowczyk E. Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie produktu leczniczego Vetira® w postaci roztworu doustnego (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Opracowany przez Centrum HTA. Sp. z o.o. Spółka komandytowa. Marzec 2013.
- [195] Sobolewska A., Szyndler J., Turzyńska D. et al. Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych. Postępy Psychiatrii i Neurologii 2008; 17 (1): 53-60.
- [196] Chmielewska B. Kontrowersje w leczeniu chorych z padaczkami lekoopornymi. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A, 44-46.
- [197] <http://www.globalcampaignagainstepilepsy.org/files/Def%20%20versie%20report.pdf>, marzec 2012.
- [198] Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE). Rejda K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. Neurologia Praktyczna 5/2011, ss. 6-10.
- [199] Grabowska-Grzyb A. Zaburzenia psychiczne w padaczce. Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, 1 (2): 53-59.
- [200] Nowak E. Ocena jakości życia chorych na padaczkę w zależności od wybranych czynników demograficznych i klinicznych. Zdrowie Publiczne, 2009, 119: 156-160.
- [201] Rosińczuk-Tondersy J, Calkosiński I, Uchmanowicz I. et al. Problemy codziennego funkcjonowania chorych na padaczkę. Problemy Pielęgniarstwa, 2010, 18: 371-378.
- [202] Epileptic Society, USA. Jackson M.J. Starting antiepileptic drug treatment. [http://www.epilepsysociety.org.uk/FileStorage/main\\_content/26-starting-antiepileptic-drug-treatment.pdf](http://www.epilepsysociety.org.uk/FileStorage/main_content/26-starting-antiepileptic-drug-treatment.pdf), marzec 2013.
- [203] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol® (zawiesina).
- [204] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol® (tabletki).
- [205] Charakterystyka Produktu Leczniczego Amizepin PPH®.
- [206] Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex®.
- [207] Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfiril®.
- [208] Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfiril long®.
- [209] Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chrono®.
- [210] Charakterystyka Produktu Leczniczego Epirigine®.
- [211] Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50: 683 – 691.
- [212] Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., Khan M., Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [213] Song F., Altman D.G., Glenny A.M., Deeks J.J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ. 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [214] Vandermeer B.W., Buscemi N., Liang Y., Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. Med Care. 2007 Oct; 45(10 Supl 2): S166 - 172.
- [215] Edwards S.J., Clarke M.J., Wordsworth S., Borriell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2009 Jun; 63(6): 841 - 854.
- [216] Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med. 2004 Oct 30; 23(20): 3105 - 3124.
- [217] Song F., Glenny A.M., Altman D.G. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. Control Clin Trials. 2000 Oct; 21(5): 488 - 497.
- [218] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 roku.



## 15. Spis tabel i schematów

### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. ....	39
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. ....	40
Tabela 3. Wyniki porównania właściwości farmakokinetycznych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem podawanym w postaci roztworu doustnego w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lewetyracetam w formie tabletki w populacji zdrowych ochotników (populacja ITT, okres obserwacji 36 godzin) [1]. ....	45
Tabela 4. Wyniki porównania profilu bezpieczeństwa w grupie badanej leczonej lewetyracetamem podawanym w postaci roztworu doustnego w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lewetyracetam w formie tabletki w populacji zdrowych ochotników (populacja ITT, okres obserwacji 36 godzin) [1]. ....	45
Tabela 5. Liczba i odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych oraz bezwzględna różnica w odsetku pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [3]. ....	53
Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej w zależności od otrzymywanej dawki leków w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP) [3]. ....	54
Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, którzy ukończyli leczenie i udział w badaniu lub zrezygnowali z leczenia i udziału w badaniu ze względu na brak skuteczności leczenia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [3]. ....	55
Tabela 8. Ocena wpływu leczenia na sen w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP, okres obserwacji 4-6 tygodni) [8]. ....	56
Tabela 9. Czas do wystąpienia rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu oraz czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT z wykluczeniem napadów niesklasyfikowanych/ nieokreślonych, okres obserwacji 12 miesięcy) [20]. ....	58
Tabela 10. Bezwzględna różnica w odsetku pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu lub którzy pozostali wolni od napadów padaczkowych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT z wykluczeniem napadów niesklasyfikowanych/ nieokreślonych) [20]. ....	59
Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia i udziału w badaniu ogółem oraz z powodu braku skuteczności leczenia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT, okres obserwacji 12 miesięcy) [20]. ....	60



Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali udziału w badaniu w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT, okres obserwacji 24 tygodnie) [10]. .....	60
Tabela 13. Ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze pacjentów w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [10]. .....	62
Tabela 14. Liczba i odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu oraz pozostali wolni od napadów padaczkowych do 30. lub 58. tygodnia trwania badania w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14]. .....	63
Tabela 15. Średni odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14]. .....	63
Tabela 16. Liczba napadów padaczkowych i proporcja dni bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58. tydzień) w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP) [14]. .....	64
Tabela 17. Jakość życia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14]. .....	64
Tabela 18. Ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS oraz ocena zdolności poznawczych w teście EpiTrack w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14]. .....	65
Tabela 19. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono wpływ leczenia na zdolności poznawcze mierzone w teście EpiTrack w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14]. .....	65
Tabela 20. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane oraz którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT; okres obserwacji 12 miesięcy) [3]. .....	66
Tabela 21. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane oraz którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP; okres obserwacji 12 miesięcy) [20]. .....	68
Tabela 22. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT; okres obserwacji 24 tygodnie) [10]. .....	70
Tabela 23. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie oraz poszczególne rodzaje działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym	

uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].	70
Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP; okres obserwacji 6 miesięcy) [12].	73
Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa lub pogorszenie zdolności poznawczych, jakości życia, aktywności, stanu zdrowia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP; okres obserwacji 6 miesięcy) [12].	73
Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych i którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15].	81
Tabela 27. Ocena jakości życia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP) [15].	82
Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu oraz pozostali wolni od napadów padaczkowych do 30. lub 58. tygodnia trwania badania w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].	83
Tabela 29. Średni odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].	83
Tabela 30. Liczba napadów padaczkowych i proporcja dni bez napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58. tydzień) w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja PP) [14].	84
Tabela 31. Ocena jakości życia w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].	84
Tabela 32. Ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS oraz ocena zdolności poznawczych w teście EpiTrack w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].	85
Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono wpływ leczenia na zdolności poznawcze mierzone w teście EpiTrack w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (populacja ITT) [14].	85
Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane oraz poszczególne rodzaje działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15].	86
Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie oraz poszczególne rodzaje działań niepożądanych w grupie badanej leczonej lewetyracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [14].	87

Tabela 36. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem lewetyracetamu [36]..	91
Tabela 37. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem lewetyracetamu [37]..	92
Tabela 38. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem lewetyracetamu [45]..	94
Tabela 39. Badania kliniczne uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa dotyczące zastosowania lewetyracetamu [46]-[68].	96
Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania lewetyracetam w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.	147
Tabela 41. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (data ostatniego wyszukania: 25.03.2013).	148
Tabela 42. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (data wyszukania: 25..03.2013).	150
Tabela 43. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w leczeniu padaczki względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych: kwas walproinowy [o standardowym uwalnianiu], walproinian sodu [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, karbamazepina [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], lamotryginy) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.	151
Tabela 44. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w porównaniu do: kwasu walproinowego (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), walproinianu sodu (o przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką oraz szerokie wyszukiwanie bez uwzględnienia komparatora w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Vetira <sup>®</sup> możliwych do uwzględnienia w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa i ocenie efektywności praktycznej (data wyszukania: 25.03.2013).	153
Tabela 45. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, walproinianu sodu o standardowym lub przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (data wyszukania: 25.03.2013).	159
Tabela 46. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania lewetyracetamu oraz wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.	172
Tabela 47. Schemat dawkowania w leczeniu padaczki u dorosłych i młodzieży od 13 roku życia [210].	192
Tabela 48. Schemat dawkowania w leczeniu padaczki u młodzieży i dzieci od 2 do 12 roku życia [210].	193
Tabela 49. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do karbamazepiny (tabletki) [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [20]-[24].	197

Tabela 50. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania lewetyracetamu lub kwasu walproinowego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do karbamazepiny [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] i [25]-[27].	202
Tabela 51. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lewetyracetamu lub kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do karbamazepiny [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24], [28]-[29], [30].	204
Tabela 52. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lewetyracetamu lub walproinianu sodu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do karbamazepiny [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24], [31].	208
Tabela 53. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego oceny biorównoważności lewetyracetamu w postaci 10% roztworu doustnego (750 mg) w porównaniu do lewetyracetamu w postaci tabletek (750 mg) w populacji zdrowych ochotników [1]-[2].	211
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) w porównaniu do lewetyracetamu w postaci tabletek (750 mg) w populacji zdrowych ochotników [1]-[2].	211
Tabela 55. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu <sup>^</sup> ) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [3]-[7].	212
Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu <sup>^</sup> ) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [3]-[7].	213
Tabela 57. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu <sup>^</sup> ) i walproinianu sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [20]-[24].	213
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu <sup>^</sup> ) lub walproinianu sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [20]-[24].	215
Tabela 59. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu <sup>^</sup> ) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 15 lat z nowo rozpoznaną padaczką [8].	215
Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu <sup>^</sup> ) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 15 lat z nowo rozpoznaną padaczką [8].	216
Tabela 61. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu <sup>^</sup> ) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 14 lat z nowo rozpoznaną padaczką [9]-[10].	216
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu <sup>^</sup> ) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 14 lat z nowo rozpoznaną padaczką [9]-[10].	217
Tabela 63. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [11].	217

Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [11]. .....	218
Tabela 65. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15]-[19]. .....	218
Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15]-[19]. .....	219
Tabela 67. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (kapsułki) w porównaniu do lamotryginy (kapsułki) i karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (kapsułki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [13]-[14]. .	219
Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (kapsułki) w porównaniu do lamotryginy (kapsułki) i karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (kapsułki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [13]-[14]. .....	220
Tabela 69. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki lub u pacjentów wymagających zmiany leku [12]. .....	221
Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki lub u pacjentów wymagających zmiany leku (w tabeli przedstawiono dane tylko dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych) [12]. .....	221
Tabela 71. Charakterystyka badań nieopublikowanych [32]-[35]. .....	223
Tabela 72. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [90]-[128]. .....	224
Tabela 73. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [1]-[2], [3]-[7], [8], [9]-[10]^.	242
Tabela 74. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [11], [13]-[14], [15]-[19], [20]-[24]. .....	242
Tabela 75. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) [12]. .....	243
Tabela 76. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego biorównoważności lewetyracetamu roztwór doustny (750 mg) vs tabletki (750 mg) w populacji zdrowych ochotników [1]-[2]. .....	244
Tabela 77. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [3]-[7]. .....	244
Tabela 78. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 15 lat z nowo rozpoznaną padaczką [8]. .....	245
Tabela 79. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 14 lat z nowo rozpoznaną padaczką [9]-[10]. .....	245
Tabela 80. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [11]. .....	246
Tabela 81. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [12]. .....	246



Tabela 82. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15]-[19].	247
Tabela 83. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) i karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [13]-[14].	247
Tabela 84. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [20]-[24].	248
Tabela 85. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	250
Tabela 86. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	250
Tabela 87. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).	250
Tabela 88. Opis skali GRADE.	251
Tabela 89. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	251
Tabela 90. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	251
Tabela 91. Formularz ekstrakcji danych z badań.	252
Tabela 92. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	252

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.	164
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie.	165
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w porównaniu do kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie.	166
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w porównaniu do lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie.	167
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – szerokie wyszukiwanie.	168
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie pośrednie.	169

## 16. Aneks

### 16.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w porównaniu do wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [189] i *Cochrane Collaboration* [190] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [191]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki *Boole'a*) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (S.Ł., N.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 8 stycznia – 25 marca 2013 roku (data ostatniego wyszukania: 25.03.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.



### 16.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* oraz *Technology Assessment*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

**Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania lewetyracetam w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.**

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>(Epilepsy) OR (Epilepsies) OR (Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) OR (Seizures, Epileptic) OR (Epileptic Seizures) OR (Epileptic Seizure) OR (Seizure, Epileptic) OR (Single Seizure) OR (Seizure, Single) OR (Seizures, Single) OR (Single Seizures) OR (Epilepsy Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Epilepsies, Cryptogenic) OR (Aura) OR (Auras) OR (Awakening Epilepsy) OR (Epilepsy, Awakening) OR (acute epilepsy) OR (chronic epilepsy) OR (comital disease) OR (epilepsia) OR (epileptic) OR (epileptic disorder) OR (epileptic disorders) OR (epileptic syndrome) OR (falling sickness) OR (sickness, falling) OR (tardy epilepsy) OR (seizure disorder) OR (seizure disorders) OR (convulsive disorder) OR (convulsive disorders) OR (convulsive epilepsy) OR (convulsive epilepsies) OR (convulsion)</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana (lewetyracetam)</b>	<i>(alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide) OR (etiracetam, S-isomer) OR (levetiracetam) OR (ucb L060) OR (ucb-L060) OR (UCB 6474) OR (UCB-6474) OR (ucb6474) OR (ucb L059) OR (ucb-L059) OR (ucb l 059) OR (etiracetam, R-isomer) OR (Keppra) OR (keppra xr) OR (Vetira) OR (UCB Brand of Levetiracetam) OR (1 (1 carbamoylpropyl) 2 pyrrolidinone; alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide) OR (etirazetam) OR (kopodex) OR (lo 59) OR (lo59) OR (matever)</i> <i>W strategii wyszukiwanie nie ograniczono się do zawężenia słów kluczowych dla formy podania leku (syrop), ponieważ pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
<b>AND</b>	
<b>Komparator (technologia opcjonalna)</b>	<i>Nie zastosowano ograniczeń dla słów kluczowych dotyczących komparatora (technologii opcjonalnej) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
<b>AND</b>	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
<b>AND</b>	
<b>Metody badania</b>	<i>Baza PubMed – badania wtórne: Humans, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Review Baza Embase – badania wtórne: Humans, Meta-Analysis, Systematic review Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
<b>AND</b>	
<b>Język</b>	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 41. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2013).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
	<b>Problem zdrowotny</b>			
#1	(Epilepsy) OR (Epilepsies) <sup>1,3</sup> (epilepsy/exp OR epilepsy OR epilepsies) <sup>2</sup>	137 348	262 501	635
#2	(Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) <sup>1,3</sup> (seizure/exp OR seizure AND (disorder/exp OR disorder) OR (seizure/exp OR seizure AND disorders)) <sup>2</sup>	139 281	256 642	549
#3	(Epileptic Seizure) OR (Seizure, Epileptic) OR (Seizures, Epileptic) OR (Epileptic Seizures) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic AND (seizure/exp OR seizure) OR (seizure, AND (epileptic/exp OR epileptic)) OR (seizures, AND (epileptic/exp OR epileptic)) OR (epileptic/exp OR epileptic AND (seizures/exp OR seizures))) <sup>2</sup>	138 782	168 117	144
#4	(Single Seizure) OR (Seizure, Single) OR (Seizures, Single) OR (Single Seizures) <sup>1,3</sup> (single AND (seizure/exp OR seizure) OR (seizure, AND single) OR (seizures, AND single) OR (single AND (seizures/exp OR seizures))) <sup>2</sup>	138 801	82 612	673
#5	(Epilepsy Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Epilepsies, Cryptogenic) <sup>1,3</sup> (epilepsy/exp OR epilepsy AND cryptogenic OR (cryptogenic AND epilepsies) OR (cryptogenic AND (epilepsy/exp OR epilepsy)) OR (epilepsies, AND cryptogenic)) <sup>2</sup>	137 145	1 625	5
#6	(Aura) OR (Auras) <sup>1,2,3</sup>	141 347	8 561	55
#7	(Awakening Epilepsy) OR (Epilepsy, Awakening) <sup>1,3</sup> (awakening/exp OR awakening AND (epilepsy/exp OR epilepsy) OR (epilepsy, AND (awakening/exp OR awakening))) <sup>2</sup>	137 143	1 194	28
#8	(acute epilepsy) <sup>1,3</sup> (acute AND (epilepsy/exp OR epilepsy)) <sup>2</sup>	7 331	20 074	252
#9	(chronic epilepsy) <sup>1,3</sup> (chronic AND (epilepsy/exp OR epilepsy)) <sup>2</sup>	8 484	17 027	307
#10	(comitial disease) <sup>1,3</sup> (comitial AND (disease/exp OR disease)) <sup>2</sup>	4	52	0
#11	(epilepsia) <sup>1,3</sup> (epilepsia/exp OR epilepsia) <sup>2</sup>	137 747	165 378	36
#12	(epileptic) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic) <sup>2</sup>	140 997	170 565	192
#13	(epileptic disorder) OR (epileptic disorders) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic AND (disorder/exp OR disorder) OR (epileptic/exp OR epileptic AND disorders)) <sup>2</sup>	138 032	169 524	125
#14	(epileptic syndrome) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic AND (syndrome/exp OR syndrome)) <sup>2</sup>	15 330	29 668	85
#15	(falling sickness) OR (sickness, falling) <sup>1,3</sup> (falling/exp OR falling AND (sickness/exp OR sickness) OR (sickness, AND (falling/exp OR falling))) <sup>2</sup>	77	31 857	125
#16	(tardy epilepsy) <sup>1,3</sup> (tardy AND (epilepsy/exp OR epilepsy)) <sup>2</sup>	15	21	2
#17	(seizure disorder) OR (seizure disorders) <sup>1,3</sup> (seizure/exp OR seizure AND (disorder/exp OR disorder) OR (seizure/exp OR seizure AND disorders)) <sup>2</sup>	139 281	256 642	549
#18	(convulsive disorder) OR (convulsive disorders) <sup>1,3</sup> (convulsive AND (disorder/exp OR disorder) OR (convulsive AND disorders)) <sup>2</sup>	2 606	10 485	52
#19	(convulsion) <sup>1,3</sup> (convulsion/exp OR convulsion) <sup>2</sup>	85 089	253 468	282
#20	(convulsive epilepsy) OR (convulsive epilepsies) <sup>1,3</sup> (convulsive AND (epilepsy/exp OR epilepsy) OR (convulsive AND epilepsies)) <sup>2</sup>	4 584	7 387	36
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR	<b>165 961</b>	<b>312 807</b>	<b>1 443</b>

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
	#19 OR #20			
	<b>Interwencja wnioskowana (lewetyracetam)</b>			
#22	(alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide) <sup>1,3</sup> (alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide/exp OR 'alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide') <sup>2</sup>	1 177	8 042	0
#23	(etiracetam, S-isomer) OR (etiracetam, R-isomer) <sup>1,3</sup> (etiracetam, AND 's isomer' OR (etiracetam, AND 'r isomer')) <sup>2</sup>	1 177	0	0
#24	(levetiracetam) <sup>1,3</sup> (levetiracetam/exp OR levetiracetam) <sup>2</sup>	1 852	8 156	52
#25	(ucb L060) OR (ucb-L060) <sup>1,3</sup> (ucb AND L060 OR 'ucb L060') <sup>2</sup>	1 179	8	0
#26	(ucb L059) OR (ucb-L059) OR (ucb I 059) <sup>1,3</sup> (ucb AND I059 OR 'ucb I059'/exp OR 'ucb I059' OR (ucb AND I AND 059)) <sup>2</sup>	1 179	8 047	1
#27	(UCB 6474) OR (UCB-6474) OR (ucb6474) <sup>1,3</sup> (ucb AND 6474 OR 'ucb 6474'/exp OR 'ucb 6474' OR 'ucb6474'/exp OR ucb6474) <sup>2</sup>	1 177	8 043	0
#28	(Keppra) OR (keppra xr) <sup>1,3</sup> (keppra/exp OR keppra OR (keppra/exp OR keppra AND xr)) <sup>2</sup>	1 196	8 050	4
#29	(Vetira) <sup>1,2,3</sup>	0	1	0
#30	(UCB Brand of Levetiracetam) <sup>1,3</sup> (ucb AND brand AND of AND ('levetiracetam'/exp OR levetiracetam)) <sup>2</sup>	1 177	3	1
#31	(etirazetam) <sup>1,3</sup> (etirazetam/exp OR etirazetam) <sup>2</sup>	0	8 042	0
#32	(kopodex) <sup>1,3</sup> (kopodex'/exp OR kopodex) <sup>2</sup>	0	8 042	0
#33	(1 (1 carbamoylpropyl) 2 pyrrolidinone; alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide) <sup>1,3</sup> (carbamoylpropyl AND pyrrolidinone; AND alpha AND ethyl AND 2 AND oxo AND 1 AND pyrrolidineacetamide) <sup>2</sup>	0	0	0
#34	(lo 59) OR (lo59) <sup>1,3</sup> (lo AND 59 OR 'lo59'/exp OR lo59) <sup>2</sup>	546	10 430	96
#35	(matever) <sup>1,3</sup> (matever'/exp OR matever) <sup>2</sup>	0	8 042	0
#36	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	<b>2 395</b>	<b>10 552</b>	<b>150</b>
	<b>Razem (problem zdrowotny + lewetyracetam)</b>			
#37	<b>#21 AND #36</b>	<b>1 410</b>	<b>6 992</b>	<b>59</b>
#38	<b>#37*</b>	<b>325</b>	<b>170</b>	<b>-</b>
#39	<b>#38^</b>	<b>301</b>	<b>164</b>	<b>-</b>

\* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; Word variations have been searched.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne dotyczące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, które włączono do niniejszej analizy.

### 16.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych w dodatkowych bazach

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane Library*) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Przeszukiwanie zawężano do nazwy chemicznej (*levetiracetam*) oraz/lub nazwy handlowej produktu leczniczego (Vetira®).

Tabela 42. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (data wyszukania: 25.03.2013).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne</b>			
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)	#1	<i>levetyracetam OR Vetira</i>	7
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	27
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	6
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	30
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	23
National Institute for Health Excellence (NICE)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	35
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	0
National Institute for Health Research HTA (NIHR HTA)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	21
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	0
Scottish Medicines Consortium (SMC)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	16
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	3
Haute Autorité de Santé (HAS)	#1	<i>levetiracetam</i>	30
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa (raporty o działaniach niepożądanych)</b>			
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>levetiracetam AND epilepsy</i>	232
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>levetiracetam AND epilepsy</i>	207
Health Canada	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	13
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	5
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>levetiracetam OR Vetira</i>	2
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>levetyracetam OR levetiracetam OR Vetira</i>	209
<b>Rejestry badań klinicznych</b>			
<a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>	#1	<i>levetiracetam AND epilepsy</i>	113
<a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com">www.gsk-clinicalstudyregister.com</a>	#1	<i>levetiracetam</i>	12

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększenia czułości strategii wyszukiwania.

**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania

(badania) wtórne kwalifikujące się do włączenia do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu, badania nieopublikowane odszukane na stronach rejstrów badań klinicznych oraz opracowania (badania) wtórne odnalezione podczas przeszukania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*.

### 16.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

**Tabela 43. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w leczeniu padaczki względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych: kwas walproinowy [o standardowym uwalnianiu], walproinian sodu [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, karbamazepina [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], lamotryginy) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.**

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>(Epilepsy) OR (Epilepsies) OR (Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) OR (Seizures, Epileptic) OR (Epileptic Seizures) OR (Epileptic Seizure) OR (Seizure, Epileptic) OR (Single Seizure) OR (Seizure, Single) OR (Seizures, Single) OR (Single Seizures) OR (Epilepsy Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Epilepsies, Cryptogenic) OR (Aura) OR (Auras) OR (Awakening Epilepsy) OR (Epilepsy, Awakening) OR (acute epilepsy) OR (chronic epilepsy) OR (comitial disease) OR (epilepsia) OR (epileptic) OR (epileptic disorder) OR (epileptic disorders) OR (epileptic syndrome) OR (falling sickness) OR (sickness, falling) OR (tardy epilepsy) OR (seizure disorder) OR (seizure disorders) OR (convulsive disorder) OR (convulsive disorders) OR (convulsive epilepsy) OR (convulsive epilepsies) OR (convulsion)</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana (lewetyracetam)</b>	<i>(alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide) OR (etiracetam, S-isomer) OR (levetiracetam) OR (ucb L060) OR (ucb-L060) OR (UCB 6474) OR (UCB-6474) OR (ucb6474) OR (ucb L059) OR (ucb-L059) OR (ucb 1059) OR (etiracetam, R-isomer) OR (Keppra) OR (keppra xr) OR (Vetira) OR (UCB Brand of Levetiracetam) OR (1 (1 carbamoylpropyl) 2 pyrrolidinone; alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide) OR (etiracetam) OR (kopodex) OR (lo 59) OR (lo59) OR (matever)</i> <i>W strategii wyszukiwanie nie ograniczono się do zawężenia słów kluczowych dla formy podania leku (syrop), ponieważ pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
<b>AND</b>	
<b>Komparator 1/ refundowana technologia opcjonalna (kwas walproinowy)</b> <b>Komparator 2/ refundowana technologia opcjonalna (walproinian sodu)</b> <b>Komparator 3/ refundowana technologia opcjonalna (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu)</b>	<i>(Valproic acid) OR (Acid, Valproic) OR (Propylisopropylacetic Acid) OR (Acid, Propylisopropylacetic) OR (2-Propylpentanoic Acid) OR (2 Propylpentanoic Acid) OR (Divalproex) OR (Convulsofin) OR (Depakene) OR (Depakine) OR (Depakote) OR (Dipropyl Acetate) OR (Acetate, Dipropyl) OR (Ergenyl) OR (Sodium Valproate) OR (Valproate, Sodium) OR (Valproate Sodium) OR (Sodium, Valproate) OR (Valproate) OR (Vupral) OR (Divalproex Sodium) OR (Sodium, Divalproex) OR (Valproic Acid, Sodium Salt (2:1)) OR (Semisodium Valproate) OR (Valproate, Semisodium) OR (2 propylpentanoate) OR (2 propylvalerate sodium) OR (2 propylvaleric acid) OR (2 propylvaleric acid sodium) OR (2, 2 dipropyl acetic acid) OR (abbott 44090) OR (alpha propylvalerate) OR (alpha propylvaleric acid) OR (apilepsin) OR (atemperator) OR (convulex) OR (depacon) OR (depakin) OR (depakine chrono) OR (depakine druppels) OR (depalept) OR (depalept chrono) OR (deprakine) OR (di n propylacetate) OR (di n propylacetate sodium) OR (di n propylacetic acid) OR (dipropyl acetic acid) OR (dipropylacetate) OR (dipropylacetate sodium) OR (dipropylacetic acid) OR (dipropylacetic acid) OR (diprosin) OR (epilam) OR (epilex) OR (epilim) OR (epilim chrono 500) OR (everiden) OR (goilim) OR (kw 6066 n) OR (labazene) OR (leptilan) OR (leptilanil) OR (mylproin) OR (myproic acid) OR (n dipropylacetic acid) OR (orfil) OR (orfiril) OR (orfiril retard) OR (orlept) OR (petilin) OR (propymal) OR (sodium 2 propylpentanoate) OR (sodium 2 propylvalerate) OR (sodium di n propyl acetate) OR (sodium di n propylacetate) OR (sodium dipropyl acetate) OR (sodium dipropylacetate) OR (sodium n dipropylacetate) OR (stavzor) OR (valcote) OR (valeptol) OR (valerin) OR (valoin) OR (valpakine) OR (valparin) OR (valporal) OR (valprax) OR (valpro) OR (valprosid) OR (valsup) OR (vupral)</i>
<b>Komparator 4/ refundowana</b>	<i>(Carbamazepine) OR (Neurotol) OR (Tegretol) OR (Amizepine) OR (Carbamazepine Acetate) OR (Acetate,</i>

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
<b>technologia opcjonalna (karbamazepina)</b>	<i>Carbamazepine) OR (Epitol) OR (Carbamazepine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Carbamazepine) OR (Carbamazepine L-Tartrate (4:1)) OR (Carbamazepine Phosphate) OR (Phosphate, Carbamazepine) OR (Carbamazepine Sulfate (2:1)) OR (Carbazepin) OR (Finlepsin) OR (Carbamazepine Dihydrate) OR (Dihydrate, Carbamazepine) OR ((5h) dibenz (b, f) azepine 5 carboxamide) OR (5 carbamoyl 5h dibenz [b, f] azepine) OR (5h dibenz [b, f] azepine 5 carboxamide) OR (amizepin) OR (apo-carbamazepine) OR (atretol) OR (biston) OR (calepsin) OR (camapine) OR (carbadac) OR (carbamazepin) OR (carbategral) OR (carbatol) OR (carbatrol) OR (carbazene) OR (carbazep) OR (carbazina) OR (carmaz) OR (carpaz) OR (carzepin) OR (carzepine) OR (clostedal) OR (convuline) OR (epileptol) OR (epileptol cr) OR (epimax) OR (epitol) OR (eposal retard) OR (equetro) OR (espa-lepsin) OR (foxalepsin) OR (foxalepsin retard) OR (g 32883) OR (g32883) OR (hermolepsin) OR (karbamazepin) OR (kodapan) OR (lexin) OR (mazepine) OR (mazetol) OR (neugeron) OR (neurotop) OR (neurotop retard) OR (nordotol) OR (panitol) OR (servimazepin) OR (sirtal) OR (spd 417) OR (spd417) OR (tardotol) OR (taver) OR (tegol) OR (tegral) OR (tegretral) OR (tegretral-s) OR (tegretral-xr) OR (tegretral cr) OR (tegretral divitab) OR (tegretral retard) OR (tegretral xr) OR (tegrital) OR (telesmin) OR (temporal slow) OR (temporal) OR (teril) OR (timonil) OR (timonil retard)</i>
<b>Komparator 5/ refundowana technologia opcjonalna (lamotrygina)</b>	<i>(lamotrigine) OR (3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine) OR (Lamictal) OR (Lamiktal) OR (GlaxoSmithKline Brand of Lamotrigine) OR (Desitin Brand of Lamotrigine) OR (Glaxo Wellcome Brand of Lamotrigine) OR (Labileno) OR (Faes Brand of Lamotrigine) OR (BW-430C) OR (Crisomet) OR (Juste Brand of Lamotrigine) OR (3, 5 diamino 6 (2, 3 dichlorophenyl) 1, 2, 4 triazine) OR (6 (2, 3 dichlorophenyl) 1, 2, 4 triazine 3, 5 diamine) OR (bw 430 c) OR (bw 430c) OR (bw 430c78) OR (bw430c) OR (bw430c78) OR (lamepil) OR (lamictal cd) OR (lamictal odt) OR (lamictal xr) OR (lamictin) OR (lamodex) OR (lamogine) OR (lamotrix) OR (neurium)</i>
<b>AND</b>	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy. Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.</i>
<b>AND</b>	
<b>Metody badania</b>	<i>Baza PubMed – badania pierwotne: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase – badania pierwotne: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
<b>AND</b>	
<b>Język</b>	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.



Lewetyracetam vs wybrane komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (kwas walproinowy [o standardowym uwalnianiu], walproinian sodu [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, karbamazepina [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], lamotrygina) - porównanie bezpośrednie oraz szerokie wyszukiwanie bez uwzględnienia komparatora w przypadku lewetyracetamu w celu identyfikacji badań klinicznych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa i oceny efektywności praktycznej

**Tabela 44. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w porównaniu do: kwasu walproinowego (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), walproinianu sodu (o przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką oraz szerokie wyszukiwanie bez uwzględnienia komparatora w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Vetira® możliwych do uwzględnienia w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa i ocenie efektywności praktycznej (data wyszukiwania: 25.03.2013).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
	<b>Problem zdrowotny</b>			
#1	(Epilepsy) OR (Epilepsies) <sup>1,3</sup> (epilepsy/exp OR epilepsy OR epilepsies) <sup>2</sup>	137 348	262 501	3 491
#2	(Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) <sup>1,3</sup> (seizure/exp OR seizure AND (disorder/exp OR disorder) OR (seizure/exp OR seizure AND disorders)) <sup>2</sup>	139 281	256 642	404
#3	(Epileptic Seizure) OR (Seizure, Epileptic) OR (Seizures, Epileptic) OR (Epileptic Seizures) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic AND (seizure/exp OR seizure) OR (seizure, AND (epileptic/exp OR epileptic)) OR (seizures, AND (epileptic/exp OR epileptic)) OR (epileptic/exp OR epileptic AND (seizures/exp OR seizures))) <sup>2</sup>	138 782	168 117	321
#4	(Single Seizure) OR (Seizure, Single) OR (Seizures, Single) OR (Single Seizures) <sup>1,3</sup> (single AND (seizure/exp OR seizure) OR (seizure, AND single) OR (seizures, AND single) OR (single AND (seizures/exp OR seizures))) <sup>2</sup>	138 801	82 612	294
#5	(Epilepsy Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Epilepsies, Cryptogenic) <sup>1,3</sup> (epilepsy/exp OR epilepsy AND cryptogenic OR (cryptogenic AND epilepsies) OR (cryptogenic AND (epilepsy/exp OR epilepsy)) OR (epilepsies, AND cryptogenic)) <sup>2</sup>	137 145	1 625	30
#6	(Aura) OR (Auras) <sup>1,2,3</sup>	141 347	8 561	394
#7	(Awakening Epilepsy) OR (Epilepsy, Awakening) <sup>1,3</sup> (awakening/exp OR awakening AND (epilepsy/exp OR epilepsy) OR (epilepsy, AND (awakening/exp OR awakening))) <sup>2</sup>	137 143	1 194	11
#8	(acute epilepsy) <sup>1,3</sup> (acute AND (epilepsy/exp OR epilepsy)) <sup>2</sup>	7 331	20 074	111
#9	(chronic epilepsy) <sup>1,3</sup> (chronic AND (epilepsy/exp OR epilepsy)) <sup>2</sup>	8 484	17 027	126
#10	(comitial disease) <sup>1,3</sup> (comitial AND (disease/exp OR disease)) <sup>2</sup>	4	52	0
#11	(epilepsia) <sup>1,3</sup> (epilepsia/exp OR epilepsia) <sup>2</sup>	137 747	165 378	1 441
#12	(epileptic) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic) <sup>2</sup>	140 997	170 565	567
#13	(epileptic disorder) OR (epileptic disorders) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic AND (disorder/exp OR disorder) OR (epileptic/exp OR epileptic AND disorders)) <sup>2</sup>	138 032	169 524	50
#14	(epileptic syndrome) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic AND (syndrome/exp OR syndrome)) <sup>2</sup>	15 330	29 668	41
#15	(falling sickness) OR (sickness, falling) <sup>1,3</sup>	77	31 857	28



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
	<i>('falling'/exp OR falling AND ('sickness'/exp OR sickness) OR (sickness, AND ('falling'/exp OR falling)))<sup>2</sup></i>			
#16	<i>(tardy epilepsy)<sup>1,3</sup></i> <i>(tardy AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy))<sup>2</sup></i>	15	21	0
#17	<i>(seizure disorder) OR (seizure disorders)<sup>1,3</sup></i> <i>('seizure'/exp OR seizure AND ('disorder'/exp OR disorder) OR ('seizure'/exp OR seizure AND disorders))<sup>2</sup></i>	139 281	256 642	404
#18	<i>(convulsive disorder) OR (convulsive disorders)<sup>1,3</sup></i> <i>(convulsive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR (convulsive AND disorders))<sup>2</sup></i>	2 606	10 485	47
#19	<i>(convulsion)<sup>1,3</sup></i> <i>('convulsion'/exp OR convulsion)<sup>2</sup></i>	85 089	253 468	306
#20	<i>(convulsive epilepsy) OR (convulsive epilepsies)<sup>1,3</sup></i> <i>(convulsive AND ('epilepsy'/exp OR epilepsy) OR (convulsive AND epilepsies))<sup>2</sup></i>	4 584	7 387	32
#21	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20</i>	<b>165 961</b>	<b>312 807</b>	<b>4 611</b>
<b>Interwencja wnioskowana (lewetyracetam)</b>				
#22	<i>(alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide)<sup>1,3</sup></i> <i>('alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide'/exp OR 'alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide')<sup>2</sup></i>	1 177	8 042	0
#23	<i>(etiracetam, S-isomer) OR (etiracetam, R-isomer)<sup>1,3</sup></i> <i>(etiracetam, AND 's isomer' OR (etiracetam, AND 'r isomer'))<sup>2</sup></i>	1 177	0	0
#24	<i>(levetiracetam)<sup>1,3</sup></i> <i>('levetiracetam'/exp OR levetiracetam)<sup>2</sup></i>	1 852	8 156	218
#25	<i>(ucb L060) OR (ucb-L060)<sup>1,3</sup></i> <i>(ucb AND l060 OR 'ucb l060')<sup>2</sup></i>	1 179	8	0
#26	<i>(ucb L059) OR (ucb-L059) OR (ucb l 059)<sup>1,3</sup></i> <i>(ucb AND l059 OR 'ucb l059'/exp OR 'ucb l059' OR (ucb AND l AND 059))<sup>2</sup></i>	1 179	8 047	8
#27	<i>(UCB 6474) OR (UCB-6474) OR (ucb6474)<sup>1,3</sup></i> <i>(ucb AND 6474 OR 'ucb 6474'/exp OR 'ucb 6474' OR 'ucb6474'/exp OR ucb6474)<sup>2</sup></i>	1 177	8 043	0
#28	<i>(Keppra) OR (keppra xr)<sup>1,3</sup></i> <i>('keppra'/exp OR keppra OR ('keppra'/exp OR keppra AND xr))<sup>2</sup></i>	1 196	8 050	16
#29	<i>(Vetira)<sup>1,2,3</sup></i>	0	1	0
#30	<i>(UCB Brand of Levetiracetam)<sup>1,3</sup></i> <i>(ucb AND brand AND of AND ('levetiracetam'/exp OR levetiracetam))<sup>2</sup></i>	1 177	3	0
#31	<i>(etiracetam)<sup>1,3</sup></i> <i>('etiracetam'/exp OR etiracetam)<sup>2</sup></i>	0	8 042	0
#32	<i>(kopodex)<sup>1,3</sup></i> <i>('kopodex'/exp OR kopodex)<sup>2</sup></i>	0	8 042	0
#33	<i>(1 (1 carbamoylpropyl) 2 pyrrolidinone; alpha ethyl 2 oxo 1 pyrrolidineacetamide)<sup>1,3</sup></i> <i>(carbamoylpropyl AND pyrrolidinone; AND alpha AND ethyl AND 2 AND oxo AND 1 AND pyrrolidineacetamide)<sup>2</sup></i>	0	0	0
#34	<i>(lo 59) OR (lo59)<sup>1,3</sup></i> <i>(lo AND 59 OR 'lo59'/exp OR lo59)<sup>2</sup></i>	546	10 430	72
#35	<i>(matever)<sup>1,3</sup></i> <i>('matever'/exp OR matever)<sup>2</sup></i>	0	8 042	0
#36	<i>#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35</i>	<b>2 395</b>	<b>10 552</b>	<b>295</b>
<b>Razem (problem zdrowotny + lewetyracetam)</b>				
#37	<b>#21 AND #36</b>	<b>1 410</b>	<b>6 992</b>	<b>167</b>
#38	<b>#37*</b>	<b>515</b>	<b>348</b>	<b>-</b>

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
#39	#38^	488	325	-
<b>Redundowana technologia opcjonalna/ komparator 1 (kwas walproinowy), komparator 2 (walproinian sodu), komparator 3 (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu)</b>				
#40	(Valproic acid) OR (Acid, Valproic) <sup>1,3</sup> (valproic AND ('acid'/exp OR acid) OR (acid, AND valproic)) <sup>2</sup>	11 404	44 201	784
#41	(Propylisopropylacetic Acid) OR (Acid, Propylisopropylacetic) OR (2-Propylpentanoic Acid) OR (2 Propylpentanoic Acid) <sup>1,3</sup> (propylisopropylacetic AND ('acid'/exp OR acid) OR (acid, AND propylisopropylacetic) OR ('2 propylpentanoic' AND ('acid'/exp OR acid)) OR (2 AND propylpentanoic AND ('acid'/exp OR acid))) <sup>2</sup>	11 406	75	0
#42	(Divalproex) OR (Convulsofin) OR (Depakene) OR (Depakine) OR (Depakote) OR (Ergenyl) OR (Valproate) OR (Vupral) <sup>1,3</sup> (divalproex'/exp OR divalproex OR 'convulsofin'/exp OR convulsofin OR 'depakene'/exp OR depakene OR 'depakine'/exp OR depakine OR 'depakote'/exp OR depakote OR 'ergenyl'/exp OR ergenyl OR 'valproate'/exp OR valproate OR 'vupral'/exp OR vupral) <sup>2</sup>	14 194	47 242	945
#43	(Dipropyl Acetate) OR (Acetate, Dipropyl) <sup>1,3</sup> (dipropyl AND ('acetate'/exp OR acetate) OR (acetate, AND dipropyl)) <sup>2</sup>	11 437	69	1
#44	(Sodium Valproate) OR (Valproate, Sodium) OR (Valproate Sodium) OR (Sodium, Valproate) <sup>1,3</sup> (sodium'/exp OR sodium AND ('valproate'/exp OR valproate) OR (valproate, AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR ('valproate'/exp OR valproate AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR (sodium, AND ('valproate'/exp OR valproate))) <sup>2</sup>	12 222	28 227	314
#45	(Divalproex Sodium) OR (Sodium, Divalproex) <sup>1,3</sup> (divalproex'/exp OR divalproex AND ('sodium'/exp OR sodium) OR (sodium, AND ('divalproex'/exp OR divalproex))) <sup>2</sup>	11 501	2 884	147
#46	(Valproic Acid, Sodium Salt (2:1)) <sup>1,2</sup> (Valproic Acid, Sodium Salt (2 1)) <sup>3</sup>	30	1 868	2
#47	(Semisodium Valproate) OR (Valproate, Semisodium) <sup>1,3</sup> (semisodium AND ('valproate'/exp OR valproate) OR (valproate, AND semisodium)) <sup>2</sup>	11 424	4 320	32
#48	(2 propylpentanoate) OR (2 propylvalerate sodium) <sup>1,3</sup> (2 AND propylpentanoate OR (2 AND propylvalerate AND ('sodium'/exp OR sodium))) <sup>2</sup>	2 484	17	0
#49	(2 propylvaleric acid) OR (2 propylvaleric acid sodium) OR (2, 2 dipropyl acetic acid) <sup>1,3</sup> (2 AND propylvaleric AND ('acid'/exp OR acid) OR (2 AND propylvaleric AND ('acid'/exp OR acid) AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR (2, AND 2 AND dipropyl AND acetic AND ('acid'/exp OR acid))) <sup>2</sup>	11 477	64	2
#50	(alpha propylvalerate) OR (alpha propylvaleric acid) <sup>1,3</sup> (alpha AND propylvalerate OR (alpha AND propylvaleric AND ('acid'/exp OR acid))) <sup>2</sup>	8 187 747	0	0
#51	(abbott 44090) OR (apilepsin) OR (atemperator) OR (convulex) OR (depacon) OR (depakin) OR (depakine chrono) OR (depakine druppels) OR (depalept) OR (depalept chrono) OR (deprakine) <sup>1,3</sup> (abbott AND 44090 OR 'apilepsin'/exp OR apilepsin OR 'atemperator'/exp OR atemperator OR 'convulex'/exp OR convulex OR 'depacon'/exp OR depacon OR 'depakin'/exp OR depakin OR ('depakine'/exp OR depakine AND chrono) OR ('depakine'/exp OR depakine AND druppels) OR 'depalept'/exp OR depalept OR ('depalept'/exp OR depalept AND chrono) OR 'deprakine'/exp OR deprakine) <sup>2</sup>	912	43 565	19
#52	(di n propylacetate) OR (di n propylacetate sodium) OR (di n propylacetic acid) OR (dipropyl acetic acid) OR (dipropylacetate) OR (dipropylacetate sodium) OR (dipropylacetatic acid) OR (dipropylacetic acid) <sup>1,3</sup> (di AND n AND propylacetate OR (di AND n AND propylacetate AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR (di AND n AND propylacetic AND ('acid'/exp OR acid)) OR (dipropyl AND acetic AND ('acid'/exp OR acid)) OR ('dipropylacetate'/exp OR dipropylacetate OR ('dipropylacetate'/exp OR dipropylacetate AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR (dipropylacetatic AND ('acid'/exp OR acid)) OR (dipropylacetic AND ('acid'/exp OR acid))) <sup>2</sup>	2 202 195	43 650	13
#53	(diprosin) OR (epilam) OR (epilex) OR (epilim) OR (epilim chrono 500) OR (everiden) OR (goilim) OR (kw 6066 n) OR (labazene) OR (leptilan) OR (leptilanil) OR (mylproin) OR (myproic acid) OR (n dipropylacetic acid) OR (orfil) OR (orfilil) OR (orfilil retard) OR (orlept) OR (petilin) OR (propymal) <sup>1,3</sup> (diprosin'/exp OR diprosin OR 'epilam'/exp OR epilam OR 'epilex'/exp OR epilex OR 'epilim'/exp OR epilim OR ('epilim'/exp OR epilim AND chrono AND 500) OR 'everiden'/exp OR everiden OR 'goilim'/exp OR goilim OR (kw AND 6066 AND n) OR 'labazene'/exp OR labazene OR 'leptilan'/exp OR leptilan OR 'leptilanil'/exp OR leptilanil OR 'mylproin'/exp OR mylproin OR (myproic AND ('acid'/exp OR acid)) OR (n AND dipropylacetic AND ('acid'/exp OR acid)) OR 'orfil'/exp OR orfil OR 'orfilil'/exp OR orfilil) <sup>2</sup>	2 202 143	43 574	8

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
	<i>orfiril</i> OR ( <i>orfiril</i> /exp OR <i>orfiril</i> AND <i>retard</i> ) OR <i>orlept</i> /exp OR <i>orlept</i> OR <i>petilin</i> /exp OR <i>petilin</i> OR <i>propymal</i> /exp OR <i>propymal</i> ) <sup>2</sup>			
#54	( <i>sodium 2 propylpentanoate</i> ) OR ( <i>sodium 2 propylvalerate</i> ) OR ( <i>sodium di n propyl acetate</i> ) OR ( <i>sodium di n propylacetate</i> ) OR ( <i>sodium dipropyl acetate</i> ) OR ( <i>sodium dipropylacetate</i> ) OR ( <i>sodium n dipropylacetate</i> ) <sup>1,3</sup> ( <i>'sodium</i> /exp OR <i>sodium</i> AND 2 AND <i>propylpentanoate</i> OR ( <i>'sodium</i> /exp OR <i>sodium</i> AND 2 AND <i>propylvalerate</i> ) OR ( <i>'sodium</i> /exp OR <i>sodium</i> AND <i>di</i> AND <i>n</i> AND ( <i>'propyl</i> /exp OR <i>propyl</i> ) AND ( <i>'acetate</i> /exp OR <i>acetate</i> )) OR ( <i>'sodium</i> /exp OR <i>sodium</i> AND <i>di</i> AND <i>n</i> AND <i>propylacetate</i> ) OR ( <i>'sodium</i> /exp OR <i>sodium</i> AND <i>dipropyl</i> AND ( <i>'acetate</i> /exp OR <i>acetate</i> )) OR ( <i>'sodium</i> /exp OR <i>sodium</i> AND ( <i>'dipropylacetate</i> /exp OR <i>dipropylacetate</i> )) OR ( <i>'sodium</i> /exp OR <i>sodium</i> AND <i>n</i> AND ( <i>'dipropylacetate</i> /exp OR <i>dipropylacetate</i> )) <sup>2</sup>	11 431	26 256	7
#55	( <i>stavzor</i> ) OR ( <i>valcote</i> ) OR ( <i>valeptol</i> ) OR ( <i>valerin</i> ) OR ( <i>valoin</i> ) OR ( <i>valpakine</i> ) OR ( <i>valparin</i> ) OR ( <i>valporal</i> ) OR ( <i>valprax</i> ) OR ( <i>valpro</i> ) OR ( <i>valprosid</i> ) OR ( <i>valsup</i> ) OR ( <i>vupral</i> ) <sup>1,3</sup> ( <i>stavzor</i> /exp OR <i>stavzor</i> OR <i>valcote</i> /exp OR <i>valcote</i> OR <i>valeptol</i> /exp OR <i>valeptol</i> OR <i>valerin</i> /exp OR <i>valerin</i> OR <i>valoin</i> /exp OR <i>valoin</i> OR <i>valpakine</i> /exp OR <i>valpakine</i> OR <i>valparin</i> /exp OR <i>valparin</i> OR <i>valporal</i> /exp OR <i>valporal</i> OR <i>valprax</i> /exp OR <i>valprax</i> OR <i>valpro</i> /exp OR <i>valpro</i> OR <i>valprosid</i> /exp OR <i>valprosid</i> OR <i>valsup</i> /exp OR <i>valsup</i> OR <i>vupral</i> /exp OR <i>vupral</i> ) <sup>2</sup>	11 413	43 554	4
#56	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	2 806 861	47 939	1 174
<b>Razem (lewetyracetam vs kwas walproinowy/ walproinian sodu/ kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu)</b>				
#57	#36 AND #56	725	4 617	19
#58	#57 AND #21	481	4 228	15
#59	#58*	112	204	-
#60	#59^	108	198	-
<b>Refundowana technologia opcjonalna/ komparator 4 (karbamazepina)</b>				
#61	( <i>Carbamazepine</i> ) <sup>1,3</sup> ( <i>'carbamazepine</i> /exp OR <i>carbamazepine</i> ) <sup>2</sup>	13 579	50 887	1 280
#62	( <i>Neurotol</i> ) OR ( <i>Tegretol</i> ) OR ( <i>Amizepine</i> ) OR ( <i>Epitol</i> ) OR ( <i>Carbazepin</i> ) OR ( <i>Finlepsin</i> ) <sup>1,3</sup> ( <i>'neurotol</i> /exp OR <i>neurotol</i> OR <i>'tegretol</i> /exp OR <i>tegretol</i> OR <i>'amizepine</i> /exp OR <i>amizepine</i> OR <i>'epitol</i> /exp OR <i>epitol</i> OR <i>carbazepin</i> OR <i>'finlepsin</i> /exp OR <i>finlepsin</i> ) <sup>2</sup>	13 691	52 749	85
#63	( <i>Carbamazepine Acetate</i> ) OR ( <i>Acetate, Carbamazepine</i> ) <sup>1,3</sup> ( <i>'carbamazepine</i> /exp OR <i>carbamazepine</i> AND ( <i>'acetate</i> /exp OR <i>acetate</i> ) OR ( <i>acetate</i> , AND ( <i>'carbamazepine</i> /exp OR <i>carbamazepine</i> )) <sup>2</sup>	13 579	922	2
#64	( <i>Carbamazepine Hydrochloride</i> ) OR ( <i>Hydrochloride, Carbamazepine</i> ) <sup>1,3</sup> ( <i>'carbamazepine</i> /exp OR <i>carbamazepine</i> AND ( <i>'hydrochloride</i> /exp OR <i>hydrochloride</i> ) OR ( <i>hydrochloride</i> , AND ( <i>'carbamazepine</i> /exp OR <i>carbamazepine</i> )) <sup>2</sup>	13 579	191	17
#65	( <i>Carbamazepine Phosphate</i> ) OR ( <i>Phosphate, Carbamazepine</i> ) <sup>1,3</sup> ( <i>'carbamazepine</i> /exp OR <i>carbamazepine</i> AND ( <i>'phosphate</i> /exp OR <i>phosphate</i> ) OR ( <i>phosphate</i> , AND ( <i>'carbamazepine</i> /exp OR <i>carbamazepine</i> )) <sup>2</sup>	13 579	678	0
#66	( <i>Carbamazepine L-Tartrate (4:1)</i> ) OR ( <i>Carbamazepine Sulfate (2:1)</i> ) <sup>1,2</sup> ( <i>Carbamazepine L-Tartrate (4 1)</i> ) OR ( <i>Carbamazepine Sulfate (2 1)</i> ) <sup>3</sup>	19	954	2
#67	( <i>Carbamazepine Dihydrate</i> ) OR ( <i>Dihydrate, Carbamazepine</i> ) <sup>1,3</sup> ( <i>'carbamazepine</i> /exp OR <i>carbamazepine</i> AND <i>dihydrate</i> OR ( <i>dihydrate</i> , AND ( <i>'carbamazepine</i> /exp OR <i>carbamazepine</i> )) <sup>2</sup>	13 579	70	0
#68	( <i>5h dibenz (b, f) azepine 5 carboxamide</i> ) OR ( <i>5 carbamoyl 5h dibenz [b, f] azepine</i> ) OR ( <i>5h dibenz [b, f] azepine 5 carboxamide</i> ) <sup>1</sup> ( <i>5</i> AND <i>carbamoyl</i> AND <i>5h</i> AND <i>dibenz</i> AND <i>b</i> , AND <i>f</i> AND <i>azepine</i> OR ( <i>5h</i> AND <i>dibenz</i> AND <i>b</i> , AND <i>f</i> AND <i>azepine</i> AND <i>5</i> AND ( <i>'carboxamide</i> /exp OR <i>carboxamide</i> )) <sup>2</sup> ( <i>5h</i> ) <i>dibenz (b, f) azepine 5 carboxamide</i> ) OR ( <i>5 carbamoyl 5h dibenz (b, f) azepine</i> ) OR ( <i>5h dibenz (b, f) azepine 5 carboxamide</i> ) <sup>3</sup>	42	46	1

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
#69	(amizepin) OR (apo-carbamazepine) OR (atretol) OR (biston) OR (calepsin) OR (camapine) OR (carbadac) OR (carbamazepin) OR (carbategral) OR (carbatol) OR (carbatrol) OR (carbazene) OR (carbaze) OR (carbazine) OR (carbazona) OR (carmaz) OR (carpaz) OR (carzepin) OR (carzepine) OR (clostedal) OR (convuline) OR (epileptol) OR (epileptol cr) OR (epimax) OR (epitol) OR (eposal retard) OR (equetro) OR (espa-lepsin) OR (foxalepsin) OR (foxalepsin retard) <sup>1,3</sup> (amizepin'/exp OR amizepin OR 'apo carbamazepine'/exp OR 'apo carbamazepine' OR 'atretol'/exp OR atretol OR 'biston'/exp OR biston OR 'calepsin'/exp OR calepsin OR 'camapine'/exp OR camapine OR 'carbadac'/exp OR carbadac OR 'carbamazepin'/exp OR carbamazepin OR 'carbategral'/exp OR carbategral OR 'carbatol'/exp OR carbatol OR 'carbatrol'/exp OR carbatrol OR 'carbazene'/exp OR carbazene OR 'carbaze'/exp OR carbaze OR 'carbazine'/exp OR carbazine OR 'carmaz'/exp OR carmaz OR 'carpaz'/exp OR carpaz OR 'carzepin'/exp OR carzepin OR 'carzepine'/exp OR carzepine OR 'clostedal'/exp OR clostedal OR 'convuline'/exp OR convuline OR 'epileptol'/exp OR epileptol OR ('epileptol'/exp OR epileptol AND ('cr'/exp OR cr)) OR 'epimax'/exp OR epimax OR 'epitol'/exp OR epitol OR ('eposal'/exp OR eposal AND retard) OR 'equetro'/exp OR equetro OR 'espa lepsin'/exp OR 'espa lepsin' OR 'foxalepsin'/exp OR foxalepsin OR ('foxalepsin'/exp OR foxalepsin AND retard)) <sup>2</sup>	74 563	49 840	50
#70	(g 32883) OR (g32883) <sup>1,3</sup> (g AND 32883 OR 'g32883'/exp OR g32883) <sup>2</sup>	2	49 632	1
#71	(hermolepsin) OR (karbamazepin) OR (kodapan) OR (lexin) OR (mazepine) OR (mazetol) OR (neugeron) OR (neurotop) OR (neurotop retard) OR (nordotol) OR (panitol) OR (servimazepin) OR (sirtal) <sup>1,3</sup> (hermolepsin'/exp OR hermolepsin OR 'karbamazepin'/exp OR karbamazepin OR 'kodapan'/exp OR kodapan OR 'lexin'/exp OR lexin OR 'mazepine'/exp OR mazepine OR 'mazetol'/exp OR mazetol OR 'neugeron'/exp OR neugeron OR 'neurotop'/exp OR neurotop OR ('neurotop'/exp OR neurotop AND retard) OR 'nordotol'/exp OR nordotol OR 'panitol'/exp OR panitol OR 'servimazepin'/exp OR servimazepin OR 'sirtal'/exp OR sirtal) <sup>2</sup>	7 337	49 727	8
#72	(spd 417) OR (spd417) <sup>1,3</sup> (spd AND 417 OR 'spd417'/exp OR spd417) <sup>2</sup>	7	49 608	4
#73	(tardotol) OR (taver) OR (tegol) OR (tegral) OR (tegral) OR (tegral) OR (tegretoł-s) OR (tegretoł-xr) OR (tegretoł cr) OR (tegretoł divitab) OR (tegretoł retard) OR (tegretoł xr) OR (tegrital) OR (telesmin) OR (temporal slow) OR (temporal) OR (teril) OR (timonil) OR (timonil retard) <sup>1,3</sup> (tardotol'/exp OR tardotol OR 'taver'/exp OR taver OR 'tegol'/exp OR tegol OR 'tegral'/exp OR tegral OR 'tegretoł'/exp OR tegretoł OR 'tegretoł s'/exp OR 'tegretoł s' OR 'tegretoł xr'/exp OR 'tegretoł xr' OR ('tegretoł'/exp OR tegretoł AND ('cr'/exp OR cr)) OR ('tegretoł'/exp OR tegretoł AND divitab) OR ('tegretoł'/exp OR tegretoł AND retard) OR ('tegretoł'/exp OR tegretoł AND xr) OR 'tegrital'/exp OR tegrital OR 'telesmin'/exp OR telesmin OR (temporal AND slow) OR 'temporal'/exp OR temporal OR 'teril'/exp OR teril OR 'timonil'/exp OR timonil OR ('timonil'/exp OR timonil AND retard)) <sup>2</sup>	8 114	55 083	162
#74	#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73	<b>79 656</b>	<b>59 904</b>	<b>1 443</b>
<b>Razem (lewetyracetam vs karbamazepina)</b>				
#75	#36 AND #74	<b>373</b>	<b>3 856</b>	<b>29</b>
#76	#75 AND #21	<b>302</b>	<b>3 513</b>	<b>25</b>
#77	#76*	<b>69</b>	<b>196</b>	-
#78	#77^	<b>68</b>	<b>186</b>	-
<b>Refundowana technologia opcjonalna/ komparator 5 (lamotrygina)</b>				
#79	(lamotrygine) <sup>1,3</sup> (lamotrygine'/exp OR lamotrygine) <sup>2</sup>	3 859	16 417	562
#80	(3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine) OR (3, 5 diamino 6 (2, 3 dichlorophenyl) 1, 2, 4 triazine) OR (6 (2, 3 dichlorophenyl) 1, 2, 4 triazine 3, 5 diamine) <sup>1,3</sup> (3,5 diamino 6 2,3 dichlorophenyl' AND 'as triazine' OR (3, AND 5 AND diamino AND 6 AND 3 AND dichlorophenyl AND 1, AND 2, AND 4 AND ('triazine'/exp OR triazine)) OR (6 AND 3 AND dichlorophenyl AND 1, AND 2, AND 4 AND ('triazine'/exp OR triazine) AND 3, AND 5 AND ('diamine'/exp OR diamine))) <sup>2</sup>	16	87	3
#81	(Lamictal) OR (Lamiktal) OR (Labileno) OR (Crisomet) <sup>1,3</sup> (lamictal'/exp OR lamictal OR 'labileno'/exp OR labileno OR 'crisomet') <sup>2</sup>	3 861	16 117	55
#82	(GlaxoSmithKline Brand of Lamotrigine) OR (Desitin Brand of Lamotrigine) OR (Glaxo Wellcome Brand of Lamotrigine) OR (Faes Brand of Lamotrigine) OR (Juste Brand of Lamotrigine) <sup>1,3</sup>	3 859	4	0

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
	<i>(glaxosmithkline AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine) OR ('desitin'/exp OR desitin AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine)) OR (glaxo AND wellcome AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine)) OR (faes AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine)) OR (juste AND brand AND of AND ('lamotrigine'/exp OR lamotrigine)))<sup>2</sup></i>			
#83	<i>(BW-430C) OR (bw 430 c) OR (bw 430c) OR (bw430c)<sup>1,3</sup> (bw 430c/exp OR 'bw 430c' OR (bw AND 430 AND c) OR (bw AND 430c) OR 'bw430c'/exp OR bw430c)<sup>2</sup></i>	3 865	16 146	3
#84	<i>(bw 430c78) OR (bw430c78)<sup>1,3</sup> (bw AND 430c78 OR 'bw430c78'/exp OR bw430c78)<sup>2</sup></i>	0	16 113	0
#85	<i>(lamepil) OR (lamictal cd) OR (lamictal odt) OR (lamictal xr) OR (lamictin) OR (lamodex) OR (lamogine) OR (lamotrix) OR (neurium)<sup>1,3</sup> (lamepil)/exp OR lamepil OR ('lamictal'/exp OR lamictal AND cd) OR ('lamictal'/exp OR lamictal AND odt) OR ('lamictal'/exp OR lamictal AND xr) OR lamictin/exp OR lamictin OR 'lamodex'/exp OR lamodex OR 'lamogine'/exp OR lamogine OR 'lamotrix'/exp OR lamotrix OR 'neurium'/exp OR neurium)<sup>2</sup></i>	3 002	16 116	3
#86	<i>#79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85</i>	<b>6 842</b>	<b>16 514</b>	<b>576</b>
	<b>Razem (lewetyracetam vs lamotrygina)</b>			
#87	<b>#36 AND #86</b>	<b>431</b>	<b>3 909</b>	<b>17</b>
#88	<b>#87 AND #21</b>	<b>364</b>	<b>3 579</b>	<b>16</b>
#89	<b>#88*</b>	<b>80</b>	<b>206</b>	<b>-</b>
#90	<b>#89^</b>	<b>79</b>	<b>201</b>	<b>-</b>

\* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące lewetyracetam z karbamazepiną (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) lub walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) lub lamotryginą w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Jednak, randomizowane badanie porównujące bezpośrednio lewetyracetam z walproinianem sodu [20]-[24] objęło w większości pacjentów (około 70%) z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi, a zatem populacja nie odpowiadała założeniom niniejszego opracowania i wyników porównania nie przedstawiono.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) lewetyracetamu w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką: kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu), kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, walproinianem sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator. W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono randomizowane badania kliniczne dotyczące efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) lewetyracetamu w bezpośrednim porównaniu z

karbamazepiną oraz z lamotryginą w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Jednak, randomizowane badania porównujące bezpośrednio lewetyracetam z lamotryginą dotyczyły starszych pacjentów ( $\geq 60$  lat [13]-[14]) lub leki stosowano w szerokim zakresie dawek [15]-[19]. W związku z powyższym, jako potencjalny wspólny komparator do porównania pośredniego wybrano karbamazepinę.

Wybrane komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (kwas walproinowy [o standardowym uwalnianiu], kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, walproinian sodu [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu], walproinian sodu [o standardowym i przedłużonym uwalnianiu]) vs karbamazepina - porównanie pośrednie

**Tabela 45. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, walproinianu sodu o standardowym lub przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (data wyszukania: 25.03.2013).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
	<b>Problem zdrowotny</b>			
#1	(Epilepsy) OR (Epilepsies) <sup>1, 3</sup> (‘epilepsy’/exp OR epilepsy OR epilepsies) <sup>2</sup>	137 348	262 501	3 491
#2	(Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) <sup>1, 3</sup> (‘seizure’/exp OR seizure AND (‘disorder’/exp OR disorder) OR (‘seizure’/exp OR seizure AND disorders)) <sup>2</sup>	139 281	256 642	404
#3	(Epileptic Seizure) OR (Seizure, Epileptic) OR (Seizures, Epileptic) OR (Epileptic Seizures) <sup>1, 3</sup> (‘epileptic’/exp OR epileptic AND (‘seizure’/exp OR seizure) OR (seizure, AND (‘epileptic’/exp OR epileptic)) OR (seizures, AND (‘epileptic’/exp OR epileptic)) OR (‘epileptic’/exp OR epileptic AND (‘seizures’/exp OR seizures))) <sup>2</sup>	138 782	168 117	321
#4	(Single Seizure) OR (Seizure, Single) OR (Seizures, Single) OR (Single Seizures) <sup>1, 3</sup> (single AND (‘seizure’/exp OR seizure) OR (seizure, AND single) OR (seizures, AND single) OR (single AND (‘seizures’/exp OR seizures))) <sup>2</sup>	138 801	82 612	294
#5	(Epilepsy Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Epilepsies, Cryptogenic) <sup>1, 3</sup> (‘epilepsy’/exp OR epilepsy AND cryptogenic OR (cryptogenic AND epilepsies) OR (cryptogenic AND (‘epilepsy’/exp OR epilepsies)) OR (epilepsies, AND cryptogenic)) <sup>2</sup>	137 145	1 625	30
#6	(Aura) OR (Auras) <sup>1, 2, 3</sup>	141 347	8 561	394
#7	(Awakening Epilepsy) OR (Epilepsy, Awakening) <sup>1, 3</sup> (‘awakening’/exp OR awakening AND (‘epilepsy’/exp OR epilepsy) OR (epilepsy, AND (‘awakening’/exp OR awakening))) <sup>2</sup>	137 143	1 194	11
#8	(acute epilepsy) <sup>1, 3</sup> (acute AND (‘epilepsy’/exp OR epilepsy)) <sup>2</sup>	7 331	20 074	111
#9	(chronic epilepsy) <sup>1, 3</sup> (chronic AND (‘epilepsy’/exp OR epilepsy)) <sup>2</sup>	8 484	17 027	126
#10	(comitial disease) <sup>1, 3</sup> (comitial AND (‘disease’/exp OR disease)) <sup>2</sup>	4	52	0
#11	(epilepsia) <sup>1, 3</sup> (‘epilepsia’/exp OR epilepsia) <sup>2</sup>	137 747	165 378	1 441



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
#12	(epileptic) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic) <sup>2</sup>	140 997	170 565	567
#13	(epileptic disorder) OR (epileptic disorders) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic AND (disorder/exp OR disorder) OR (epileptic/exp OR epileptic AND disorders)) <sup>2</sup>	138 032	169 524	50
#14	(epileptic syndrome) <sup>1,3</sup> (epileptic/exp OR epileptic AND (syndrome/exp OR syndrome)) <sup>2</sup>	15 330	29 668	41
#15	(falling sickness) OR (sickness, falling) <sup>1,3</sup> (falling/exp OR falling AND (sickness/exp OR sickness) OR (sickness, AND (falling/exp OR falling))) <sup>2</sup>	77	31 857	28
#16	(tardy epilepsy) <sup>1,3</sup> (tardy AND (epilepsy/exp OR epilepsy)) <sup>2</sup>	15	21	0
#17	(seizure disorder) OR (seizure disorders) <sup>1,3</sup> (seizure/exp OR seizure AND (disorder/exp OR disorder) OR (seizure/exp OR seizure AND disorders)) <sup>2</sup>	139 281	256 642	404
#18	(convulsive disorder) OR (convulsive disorders) <sup>1,3</sup> (convulsive AND (disorder/exp OR disorder) OR (convulsive AND disorders)) <sup>2</sup>	2 606	10 485	47
#19	(convulsion) <sup>1,3</sup> (convulsion/exp OR convulsion) <sup>2</sup>	85 089	253 468	306
#20	(convulsive epilepsy) OR (convulsive epilepsies) <sup>1,3</sup> (convulsive AND (epilepsy/exp OR epilepsy) OR (convulsive AND epilepsies)) <sup>2</sup>	4 584	7 387	32
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	<b>165 961</b>	<b>312 807</b>	<b>4 611</b>
<b>Komparator wspólny (karbamazepina)</b>				
#22	(Carbamazepine) <sup>1,3</sup> (carbamazepine/exp OR carbamazepine) <sup>2</sup>	13 579	50 887	1 280
#23	(Neurotol) OR (Tegretol) OR (Amizepine) OR (Epilex) OR (Carbazepin) OR (Finlepsin) <sup>1,3</sup> (neurotol/exp OR neurotol OR tegretol/exp OR tegretol OR amizepine/exp OR amizepine OR epilex/exp OR epilex OR carbazepin OR finlepsin/exp OR finlepsin) <sup>2</sup>	13 691	52 749	85
#24	(Carbamazepine Acetate) OR (Acetate, Carbamazepine) <sup>1,3</sup> (carbamazepine/exp OR carbamazepine AND (acetate/exp OR acetate) OR (acetate, AND (carbamazepine/exp OR carbamazepine))) <sup>2</sup>	13 579	922	2
#25	(Carbamazepine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Carbamazepine) <sup>1,3</sup> (carbamazepine/exp OR carbamazepine AND (hydrochloride/exp OR hydrochloride) OR (hydrochloride, AND (carbamazepine/exp OR carbamazepine))) <sup>2</sup>	13 579	191	17
#26	(Carbamazepine Phosphate) OR (Phosphate, Carbamazepine) <sup>1,3</sup> (carbamazepine/exp OR carbamazepine AND (phosphate/exp OR phosphate) OR (phosphate, AND (carbamazepine/exp OR carbamazepine))) <sup>2</sup>	13 579	678	0
#27	(Carbamazepine L-Tartrate (4:1)) OR (Carbamazepine Sulfate (2:1)) <sup>1,2</sup> (Carbamazepine L-Tartrate (4 1)) OR (Carbamazepine Sulfate (2 1)) <sup>3</sup>	19	954	2
#28	(Carbamazepine Dihydrate) OR (Dihydrate, Carbamazepine) <sup>1,3</sup> (carbamazepine/exp OR carbamazepine AND dihydrate OR (dihydrate, AND (carbamazepine/exp OR carbamazepine))) <sup>2</sup>	13 579	70	0
#29	((5h) dibenz (b, f) azepine 5 carboxamide) OR (5 carbamoyl 5h dibenz [b, f] azepine) OR (5h dibenz [b, f] azepine 5 carboxamide) <sup>1</sup> (5 AND carbamoyl AND 5h AND dibenz AND b, AND f AND azepine OR (5h AND dibenz AND b, AND f AND azepine AND 5 AND (carboxamide/exp OR carboxamide))) <sup>2</sup> ((5h) dibenz (b, f) azepine 5 carboxamide) OR (5 carbamoyl 5h dibenz (b, f) azepine) OR (5h dibenz (b, f) azepine 5 carboxamide) <sup>3</sup>	42	46	1
#30	(amizepin) OR (apo-carbamazepine) OR (atretol) OR (biston) OR (calepsin) OR (camapine) OR (carbadac) OR (carbamazepin)	74 563	49 840	50



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
	<i>OR (carbategral) OR (carbatol) OR (carbatrol) OR (carbazene) OR (carbazep) OR (carbazina) OR (carmaz) OR (carpaz) OR (carzepin) OR (carzepine) OR (clostedal) OR (convulvine) OR (epileptol) OR (epileptol cr) OR (epimax) OR (epitol) OR (eposal retard) OR (equetro) OR (espa-lepsin) OR (foxalepsin) OR (foxalepsin retard)<sup>1,3</sup> (amizepin'/exp OR amizepin OR 'apo carbamazepine'/exp OR 'apo carbamazepine' OR 'atretol'/exp OR atretol OR 'biston'/exp OR biston OR 'calepsin'/exp OR calepsin OR 'camapine'/exp OR camapine OR 'carbadac'/exp OR carbadac OR 'carbamazepin'/exp OR carbamazepin OR 'carbategral'/exp OR carbategral OR 'carbatol'/exp OR carbatol OR 'carbatrol'/exp OR carbatrol OR 'carbazene'/exp OR carbazene OR 'carbazep'/exp OR carbazep OR 'carbazina'/exp OR carbazina OR 'carmaz'/exp OR carmaz OR 'carpaz'/exp OR carpaz OR 'carzepin'/exp OR carzepin OR 'carzepine'/exp OR carzepine OR 'clostedal'/exp OR clostedal OR 'convulvine'/exp OR convulvine OR 'epileptol'/exp OR epileptol OR ('epileptol'/exp OR epileptol AND ('cr'/exp OR cr)) OR 'epimax'/exp OR epimax OR 'epitol'/exp OR epitol OR ('eposal'/exp OR eposal AND retard) OR 'equetro'/exp OR equetro OR 'espa lepsin'/exp OR 'espa lepsin' OR 'foxalepsin'/exp OR foxalepsin OR ('foxalepsin'/exp OR foxalepsin AND retard))<sup>2</sup></i>			
#31	<i>(g 32883) OR (g32883)<sup>1,3</sup> (g AND 32883 OR 'g32883'/exp OR g32883)<sup>2</sup></i>	2	49 632	1
#32	<i>(hermolepsin) OR (karbamazepin) OR (kodapan) OR (lexin) OR (mazepine) OR (mazetol) OR (neugeron) OR (neurotop) OR (neurotop retard) OR (nordotol) OR (panitol) OR (servimazepin) OR (sirtal)<sup>1,3</sup> (hermolepsin'/exp OR hermolepsin OR 'karbamazepin'/exp OR karbamazepin OR 'kodapan'/exp OR kodapan OR 'lexin'/exp OR lexin OR 'mazepine'/exp OR mazepine OR 'mazetol'/exp OR mazetol OR 'neugeron'/exp OR neugeron OR 'neurotop'/exp OR neurotop OR ('neurotop'/exp OR neurotop AND retard) OR 'nordotol'/exp OR nordotol OR 'panitol'/exp OR panitol OR 'servimazepin'/exp OR servimazepin OR 'sirtal'/exp OR sirtal)<sup>2</sup></i>	7 337	49 727	8
#33	<i>(spd 417) OR (spd417)<sup>1,3</sup> (spd AND 417 OR 'spd417'/exp OR spd417)<sup>2</sup></i>	7	49 608	4
#34	<i>(tardotol) OR (taver) OR (tegol) OR (tegral) OR (tegral) OR (tegral) OR (tegretoł-s) OR (tegretoł-xr) OR (tegretoł cr) OR (tegretoł divitab) OR (tegretoł retard) OR (tegretoł xr) OR (tegrital) OR (telesmin) OR (temporal slow) OR (temporal) OR (teril) OR (timonil) OR (timonil retard)<sup>1,3</sup> (tardotol'/exp OR tardotol OR 'taver'/exp OR taver OR 'tegol'/exp OR tegol OR 'tegral'/exp OR tegral OR 'tegral'/exp OR tegretal OR tegretal OR 'tegretoł s'/exp OR 'tegretoł s' OR 'tegretoł xr'/exp OR 'tegretoł xr' OR ('tegretoł'/exp OR tegretol AND ('cr'/exp OR cr)) OR ('tegretoł'/exp OR tegretol AND divitab) OR ('tegretoł'/exp OR tegretol AND retard) OR ('tegretoł'/exp OR tegretol AND xr) OR 'tegrital'/exp OR tegrital OR 'telesmin'/exp OR telesmin OR (temporal AND slow) OR 'temporal'/exp OR temporal OR 'teril'/exp OR teril OR 'timonil'/exp OR timonil OR ('timonil'/exp OR timonil AND retard))<sup>2</sup></i>	8 114	55 083	162
#35	<i>#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34</i>	<b>79 656</b>	<b>59 904</b>	<b>1 443</b>
<b>Refundowana technologia opcjonalna/ komparator 1 (kwas walproinowy), komparator 2 (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu), komparator 3 (walproinian sodu)</b>				
#36	<i>(Valproic acid) OR (Acid, Valproic)<sup>1,3</sup> (valproic AND ('acid'/exp OR acid) OR (acid, AND valproic))<sup>2</sup></i>	11 404	44 201	784
#37	<i>(Propylisopropylacetic Acid) OR (Acid, Propylisopropylacetic) OR (2-Propylpentanoic Acid) OR (2 Propylpentanoic Acid)<sup>1,3</sup> (propylisopropylacetic AND ('acid'/exp OR acid) OR (acid, AND propylisopropylacetic) OR ('2 propylpentanoic' AND ('acid'/exp OR acid)))<sup>2</sup></i>	11 406	75	0
#38	<i>(Divalproex) OR (Convulsofin) OR (Depakene) OR (Depakine) OR (Depakote) OR (Ergenyl) OR (Valproate) OR (Vupral)<sup>1,3</sup> (divalproex'/exp OR divalproex OR 'convulsofin'/exp OR convulsofin OR 'depakene'/exp OR depakene OR 'depakine'/exp OR depakine OR 'depakote'/exp OR depakote OR 'ergenyl'/exp OR ergenyl OR 'valproate'/exp OR valproate OR 'vupral'/exp OR vupral)<sup>2</sup></i>	14 194	47 242	945
#39	<i>(Dipropyl Acetate) OR (Acetate, Dipropyl)<sup>1,3</sup> (dipropyl AND ('acetate'/exp OR acetate) OR (acetate, AND dipropyl))<sup>2</sup></i>	11 437	69	1
#40	<i>(Sodium Valproate) OR (Valproate, Sodium) OR (Valproate Sodium) OR (Sodium, Valproate)<sup>1,3</sup> (sodium'/exp OR sodium AND ('valproate'/exp OR valproate) OR (valproate, AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR ('valproate'/exp OR valproate AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR (sodium, AND ('valproate'/exp OR valproate)))<sup>2</sup></i>	12 222	28 227	314
#41	<i>(Divalproex Sodium) OR (Sodium, Divalproex)<sup>1,3</sup> (divalproex'/exp OR divalproex AND ('sodium'/exp OR sodium) OR (sodium, AND ('divalproex'/exp OR divalproex)))<sup>2</sup></i>	11 501	2 884	147
#42	<i>(Valproic Acid, Sodium Salt (2:1))<sup>1,2</sup></i>	30	1 868	2

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
	<i>(Valproic Acid, Sodium Salt (2 1))<sup>3</sup></i>			
#43	<i>(Semisodium Valproate) OR (Valproate, Semisodium)<sup>1,3</sup> (semisodium AND ('valproate'/exp OR valproate) OR (valproate, AND semisodium))<sup>2</sup></i>	11 424	4 320	32
#44	<i>(2 propylpentanoate) OR (2 propylvalerate sodium)<sup>1,3</sup> (2 AND propylpentanoate OR (2 AND propylvalerate AND ('sodium'/exp OR sodium)))<sup>2</sup></i>	2 484	17	0
#45	<i>(2 propylvaleric acid) OR (2 propylvaleric acid sodium) OR (2, 2 dipropyl acetic acid)<sup>1,3</sup> (2 AND propylvaleric AND ('acid'/exp OR acid) OR (2 AND propylvaleric AND ('acid'/exp OR acid) AND ('sodium'/exp OR sodium))) OR (2, AND 2 AND dipropyl AND acetic AND ('acid'/exp OR acid)))<sup>2</sup></i>	11 477	64	2
#46	<i>(alpha propylvalerate) OR (alpha propylvaleric acid)<sup>1,3</sup> (alpha AND propylvalerate OR (alpha AND propylvaleric AND ('acid'/exp OR acid)))<sup>2</sup></i>	8 187 747	0	0
#47	<i>(abbott 44090) OR (apilepsin) OR (atemperator) OR (convulex) OR (depacon) OR (depakin) OR (depakine chrono) OR (depakine druppels) OR (depalept) OR (depalept chrono) OR (deprakine)<sup>1,3</sup> (abbott AND 44090 OR 'apilepsin'/exp OR apilepsin OR 'atemperator'/exp OR atemperator OR 'convulex'/exp OR convulex OR 'depacon'/exp OR depacon OR 'depakin'/exp OR depakin OR ('depakine'/exp OR depakine AND chrono) OR ('depakine'/exp OR depakine AND druppels) OR 'depalept'/exp OR depalept OR ('depalept'/exp OR depalept AND chrono) OR 'deprakine'/exp OR deprakine)<sup>2</sup></i>	912	43 565	19
#48	<i>(di n propylacetate) OR (di n propylacetate sodium) OR (di n propylacetic acid) OR (dipropyl acetic acid) OR (dipropylacetate) OR (dipropylacetate sodium) OR (dipropylacetic acid) OR (dipropylacetic acid)<sup>1,3</sup> (di AND n AND propylacetate OR (di AND n AND propylacetate AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR (di AND n AND propylacetic AND ('acid'/exp OR acid)) OR (dipropyl AND acetic AND ('acid'/exp OR acid)) OR 'dipropylacetate'/exp OR dipropylacetate OR ('dipropylacetate'/exp OR dipropylacetate AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR (dipropylacetic AND ('acid'/exp OR acid)) OR (dipropylacetic AND ('acid'/exp OR acid)))<sup>2</sup></i>	2 202 195	43 650	13
#49	<i>(diprosin) OR (epilam) OR (epilex) OR (epilim) OR (epilim chrono 500) OR (everiden) OR (goilim) OR (kw 6066 n) OR (labazene) OR (leptilan) OR (leptilanil) OR (mylproin) OR (myproic acid) OR (n dipropylacetic acid) OR (orfil) OR (orfiril) OR (orfiril retard) OR (orlept) OR (petilin) OR (propymal)<sup>1,3</sup> (diprosin'/exp OR diprosin OR 'epilam'/exp OR epilam OR 'epilex'/exp OR epilex OR 'epilim'/exp OR epilim OR ('epilim'/exp OR epilim AND chrono AND 500) OR 'everiden'/exp OR everiden OR 'goilim'/exp OR goilim OR (kw AND 6066 AND n) OR 'labazene'/exp OR labazene OR 'leptilan'/exp OR leptilan OR 'leptilanil'/exp OR leptilanil OR 'mylproin'/exp OR mylproin OR (myproic AND ('acid'/exp OR acid)) OR (n AND dipropylacetic AND ('acid'/exp OR acid)) OR 'orfil'/exp OR orfil OR 'orfiril'/exp OR orfiril OR ('orfiril'/exp OR orfiril AND retard) OR 'orlept'/exp OR orlept OR 'petilin'/exp OR petilin OR 'propymal'/exp OR propymal)<sup>2</sup></i>	2 202 143	43 574	8
#50	<i>(sodium 2 propylpentanoate) OR (sodium 2 propylvalerate) OR (sodium di n propyl acetate) OR (sodium di n propylacetate) OR (sodium dipropyl acetate) OR (sodium dipropylacetate) OR (sodium n dipropylacetate)<sup>1,3</sup> (sodium'/exp OR sodium AND 2 AND propylpentanoate OR (sodium'/exp OR sodium AND 2 AND propylvalerate) OR (sodium'/exp OR sodium AND di AND n AND ('propyl'/exp OR propyl) AND ('acetate'/exp OR acetate)) OR (sodium'/exp OR sodium AND di AND n AND propylacetate) OR (sodium'/exp OR sodium AND dipropyl AND ('acetate'/exp OR acetate)) OR (sodium'/exp OR sodium AND ('dipropylacetate'/exp OR dipropylacetate)) OR (sodium'/exp OR sodium AND n AND ('dipropylacetate'/exp OR dipropylacetate)))<sup>2</sup></i>	11 431	26 256	7
#51	<i>(stavzor) OR (valcote) OR (valeptol) OR (valerin) OR (valoin) OR (valpakine) OR (valparin) OR (valporal) OR (valprax) OR (valpro) OR (valprosid) OR (valsup) OR (vupral)<sup>1,3</sup> (stavzor'/exp OR stavzor OR 'valcote'/exp OR valcote OR 'valeptol'/exp OR valeptol OR 'valerin'/exp OR valerin OR 'valoin'/exp OR valoin OR 'valpakine'/exp OR valpakine OR 'valparin'/exp OR valparin OR 'valporal'/exp OR valporal OR 'valprax'/exp OR valprax OR 'valpro'/exp OR valpro OR 'valprosid'/exp OR valprosid OR 'valsup'/exp OR valsup OR 'vupral'/exp OR vupral)<sup>2</sup></i>	11 413	43 554	4
#52	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	<b>2 806 861</b>	<b>47 939</b>	<b>1 174</b>
<b>Razem (kwas walproinowy / kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu vs karbamazepina)</b>				
#53	<b>#35 AND #52</b>	<b>16 305</b>	<b>20 634</b>	<b>285</b>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
#54	#53 AND #21	2 941	13 383	211
#55	#64*	818	682	-
#56	#55^	739	644	-

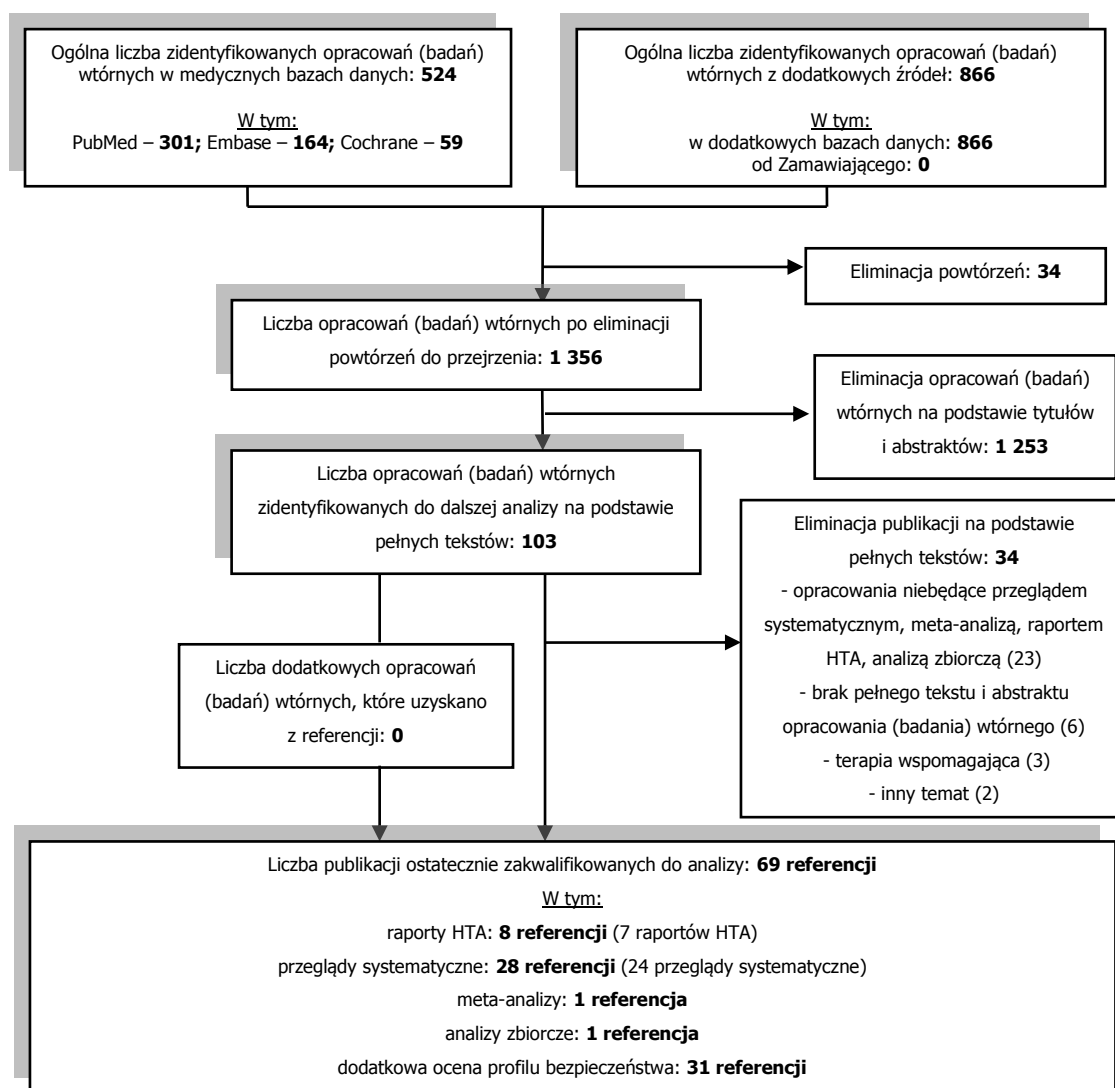
\* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono pierwotne randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące wybrane komparatory/ refundowane technologie opcjonalne: kwas walproinowy, kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu, walproinian sodu z karbamazepiną, które włączono do niniejszego opracowania, potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z lewetyracetamem w analizowanym wskazaniu.

#### 16.1.4. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

##### Produkt leczniczy Vetira® (lewetyracetam) – opracowania (badania) wtórne

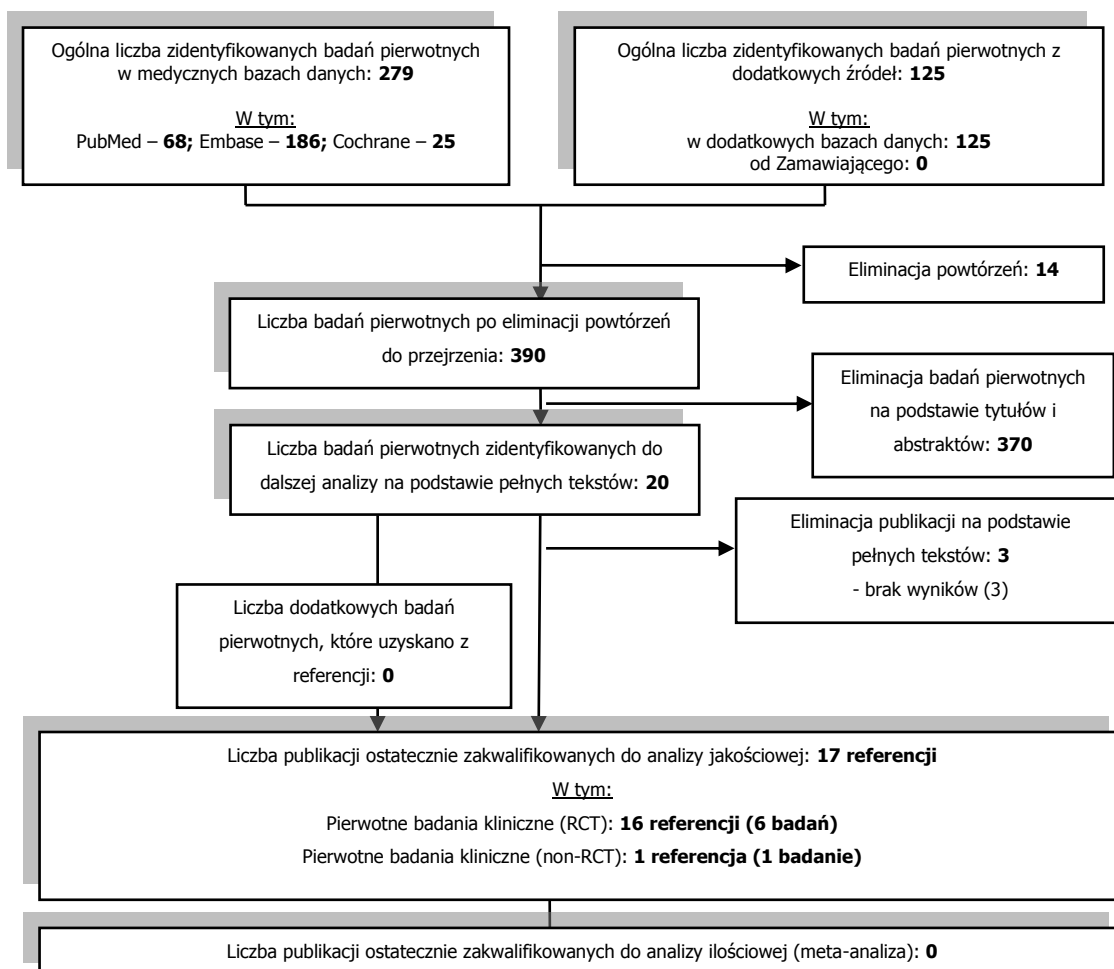


**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 33 opracowania (badania) wtórne [90]-[128] (7 raportów HTA [90]-[97], 24 przeglądy systematyczne [98]-[125], 1 meta-analizę [127], 1 analizę zbiorczą [128]) dotyczących efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, które włączono do niniejszej analizy. Odnaleziono również 31 publikacji, które włączono do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [36]-[45], [69]-[89] (Charakterystyka Produktu Leczniczego Vetira® [36] i Kepra® [37], sprawozdanie EPAR [40], 2 komunikaty URPL [38]-[39], 4 raporty FDA [41]-[44], 1 raport Lareb [45], 21 opracowań (badań) wtórnych [69]-[89]).

## Porównania bezpośrednie

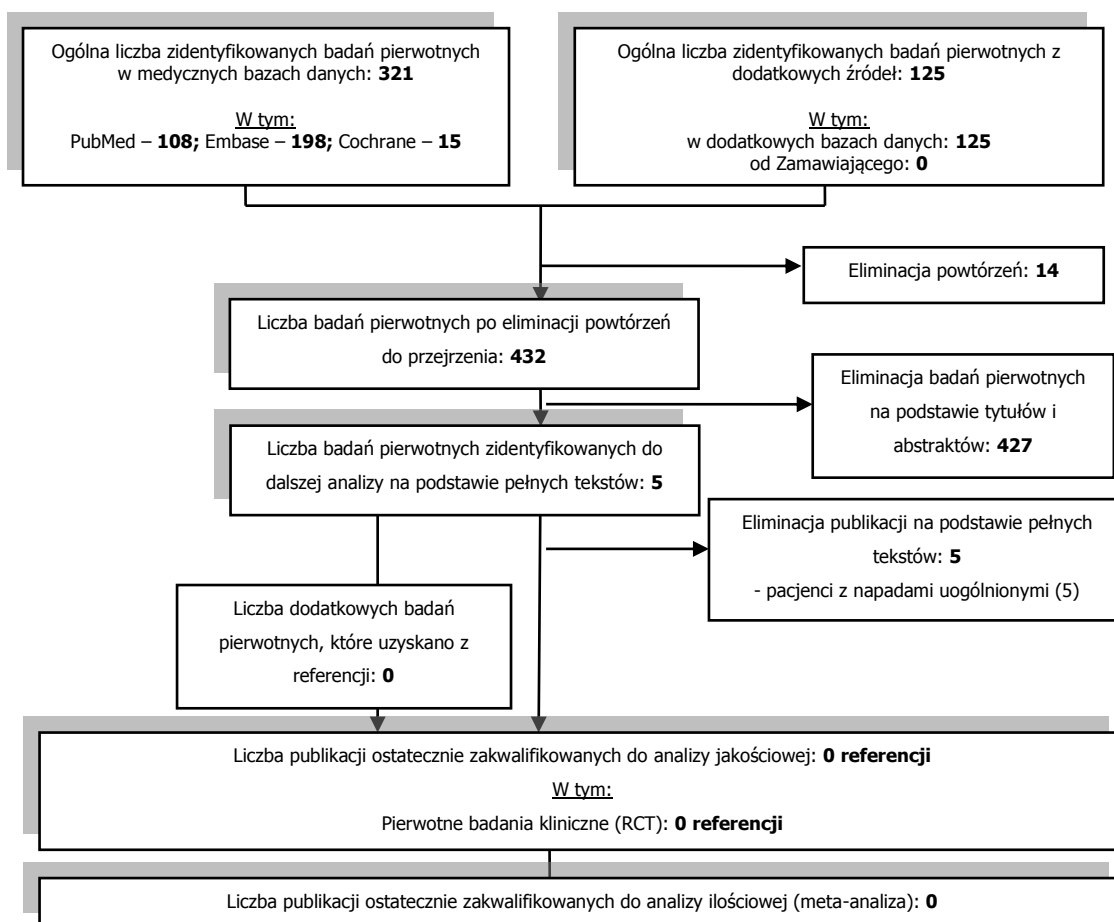
Produkt leczniczy Vetira® (lewetyracetam) vs karbamazepina (o standardowym lub przedłużonym uwalnianiu) – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne)



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] oraz 1 badanie nierandomizowane [12], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z karbamazepiną (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w formie tabletek w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, które włączono do niniejszej analizy.

Produkt leczniczy Vetira® (lewetyracetam) vs kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu) / kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu) / walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) / kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne)

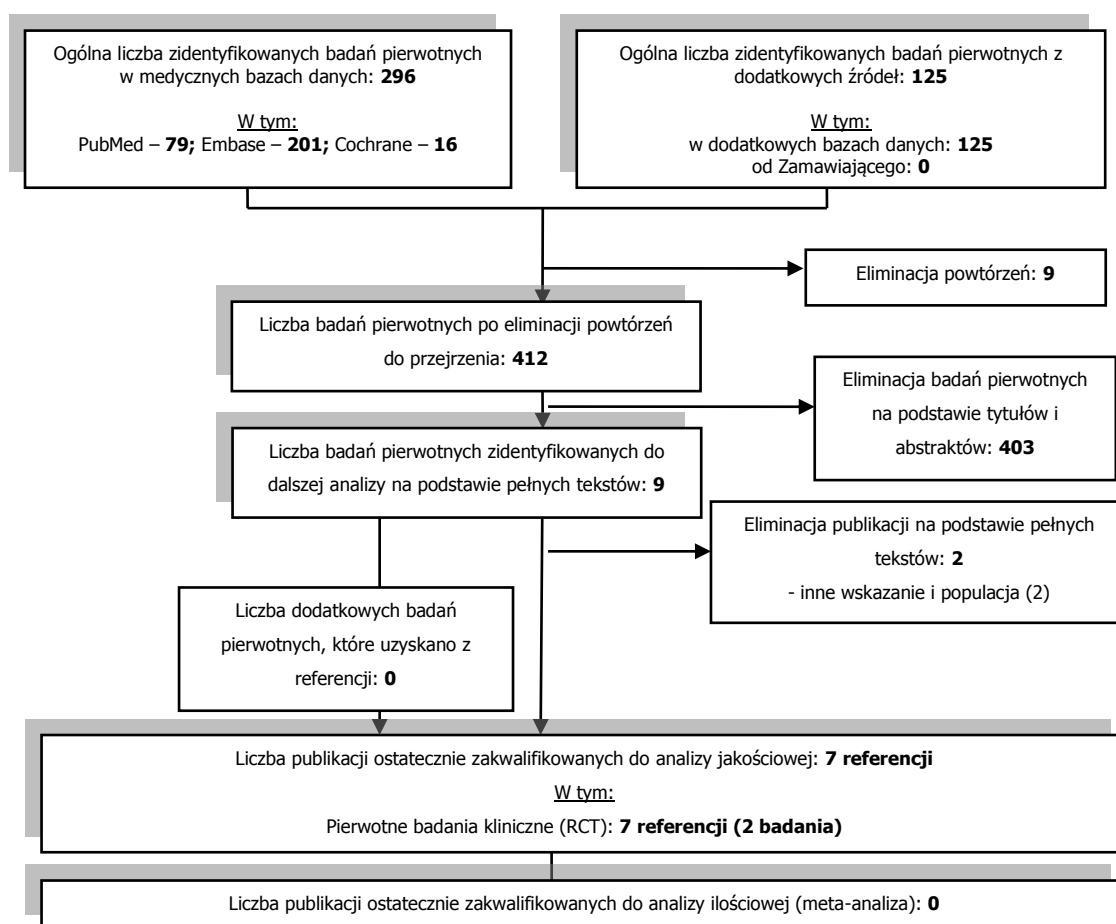


**Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w porównaniu do kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów

pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne [20]-[24], w którym bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z walproinianem sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w formie tabletek w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, które włączono do niniejszej analizy, jednak nie włączono go do niniejszej analizy, ponieważ walproinian sodu stosowano głównie u pacjentów z napadami uogólnionymi (inna populacja). Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących lewetyracetam z kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu) i z kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu).

#### Produkt leczniczy Vetira® (lewetyracetam) vs lamotrygina – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne)



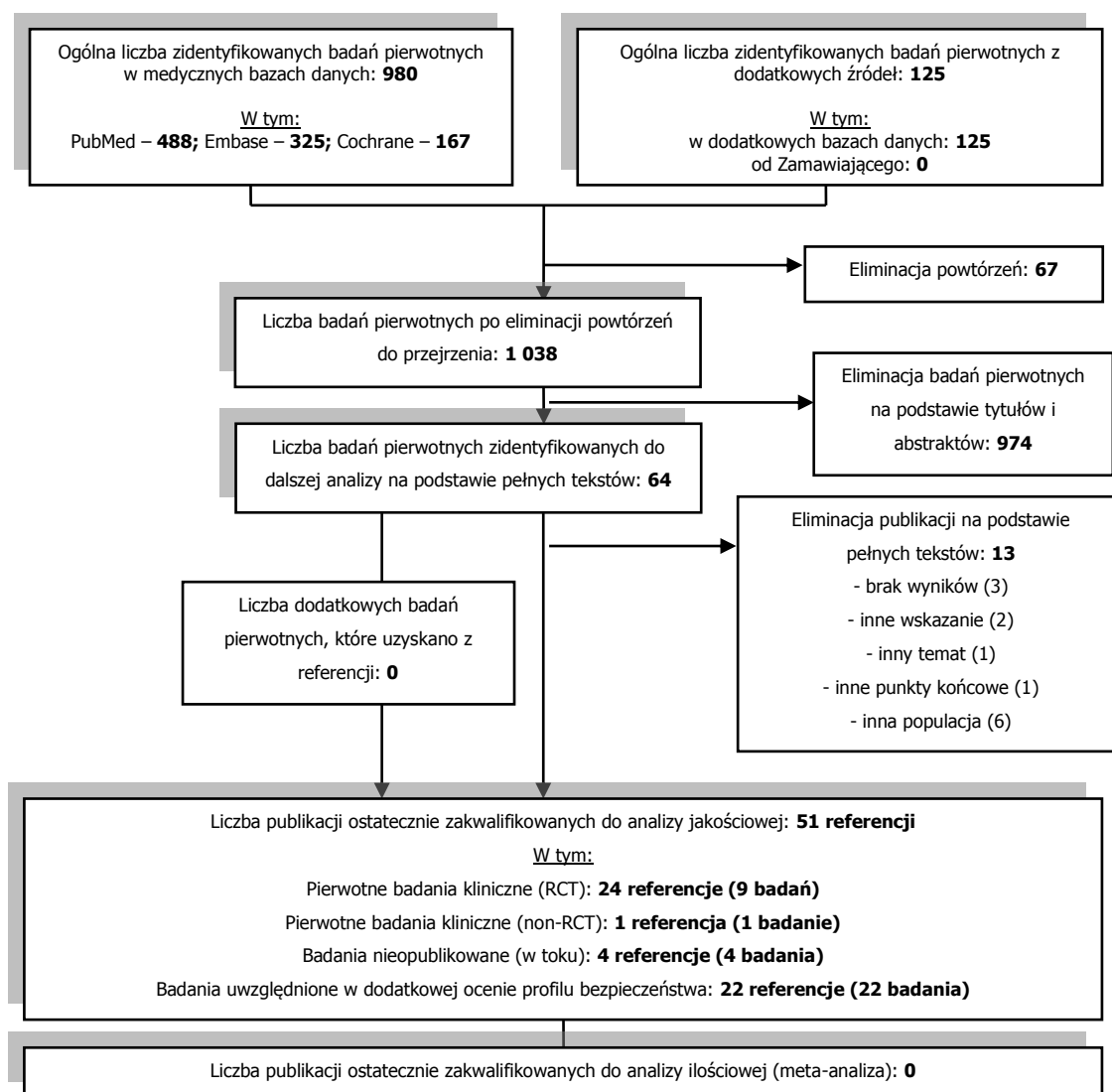
**Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w porównaniu do lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne [13]-[14], [15]-[19], w



których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z lamotryginą w formie tabletek (w badaniu [13]-[14] lewetyracetam porównywano z lamotryginą oraz z karbamazepiną) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, które włączono do niniejszej analizy.

#### Produkt leczniczy Vetira® (lewetyracetam) – szerokie wyszukiwanie (pierwotne badania kliniczne)

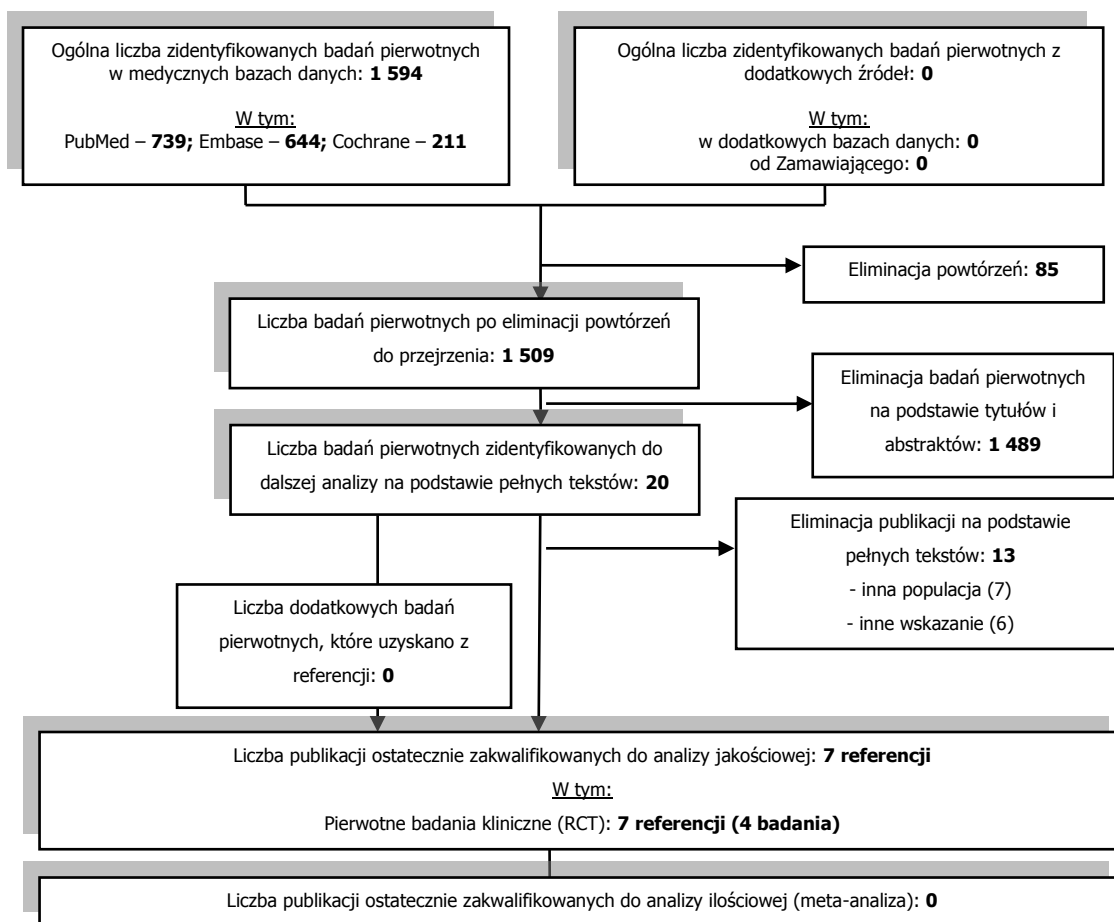


**Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – szerokie wyszukiwanie.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono i włączono do niniejszej analizy 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] oraz 1 badanie nierandomizowane [12], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z karbamazepiną (o

standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w formie tabletek i 2 randomizowane badania [13]-[14], [15]-[19], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z lamotryginą w formie tabletek (w badaniu [13]-[14] lewetyracetam porównywano z lamotryginą i z karbamazepiną) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, które włączono do niniejszej analizy. Uwzględniono także 1 randomizowane badanie kliniczne [1]-[2] dotyczące biorównoważności lewetyracetamu w postaci 10% roztworu doustnego (750 mg) z lewetyracetamem w formie tabletek (750 mg) w populacji dorosłych, zdrowych ochotników. Ponadto, odnaleziono i włączono do niniejszej analizy: 4 badania nieopublikowane (będące w toku) [32]-[35] i 22 badania uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [46]-[68].

Kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu) / kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu) / walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) / kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) vs karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne)



**Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie pośrednie.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego między lewetyracetamem w postaci tabletek, a kwasem walproinowym (o standardowym uwalnianiu) [25]-[27], walproinianem sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) [31], kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) [28]-[29], [30] w formie tabletek, poprzez wspólny komparator - karbamazepinę (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, które włączono do niniejszej analizy.

## 16.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie publikacje odnoszące się do wskazań rejestracyjnych dla produktu leczniczego Vetira®, w których lewetyracetam (roztwór doustny) stosowano w porównaniu do wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu, karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina, w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

W analizie nie brano pod uwagę badań, w których lewetyracetam w postaci roztworu doustnego lub tabletek (oraz wybrane komparatory):

- porównywano z innymi komparatorami od tych uwzględnionych w analizie,
- stosowano w innym wskazaniu od tego wymienionego powyżej, np. w terapii wspomagającej lub w ramach politerapii,
- stosowano w leczeniu innego rodzaju padaczki (np. w padaczce mioklonicznej, pierwotnie uogólnionej),
- podawano w ramach zapobiegania wystąpieniu napadów padaczkowych (np. po udarze mózgu, wypadku, operacji),
- stosowano u pacjentów z padaczką wcześniej już leczonych,
- podawano osobom upośledzonym umysłowo,
- w przypadku monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką wiek chorych wynosił poniżej 16 lat,
- stosowano u zdrowych ochotników,
- podawano w innej postaci niż doustna (np. dożylnie lub domięśniowo),
- oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych,
- stosowano w terapii innych schorzeń (np. leczeniu migreny, stanu epileptycznego),
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych,
- stosowano w niższych lub wyższych dawkach w analizowanych wskazaniach niż dawki zalecane w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Spośród opracowań (badań) wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, przeglądu systematycznego lub raportu HTA.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

**Tabela 46. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania lewetyracetamu oraz wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
<b>Opis badania (bez wyników)</b>	[164] Tonner 2008; [165] Tonner 2008; [166] Buyle 2005
<b>Inne wskazanie i komparator (porównanie lewetyracetamu z lamotryginą i fenobarbitem w monoterapii)</b>	[159] Cumbo 2010
<b>Inne wskazanie (przejęcie z terapii wspomagającej na monoterapię lewetyracetamem)</b>	[161] Ben-Menachem 1999
<b>Opracowanie (badanie) wtórne niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą, raportem HTA, analizą zbiorczą</b>	[145] Ferrendelli 2001; [146] Sander 2005; [147] Camfield 2006; [148] Macleod 2007; [149] Abou-Khalil 2005; [150] Ben-Menachem 2003; [151] Abou-Khalil 2003; [152] Devinsky 2003; [153] Kaminski 2009; [154] Farooq 2009; [155] Lesser 2005; [160] Privitera 2001; [162] Leppik 2010; [163] Mintzer 2009; [167] Lyseng-Williamson 2011; [168] Verdru 2005; [142] Ben-Menachem 2003; [143] Nash 2001; [144] Hoviga 2001; [176] Mohanraj 2005; [178] Sadzot 2009; [179] Glass 2005; [180] Nash 2000
<b>Inny temat (nie dotyczy efektywności klinicznej lewetyracetamu)</b>	[156] Rheims 2008; [157] Guekht 2010
<b>Komentarz do publikacji</b>	[158] Sethi 2007
<b>Brak pełnego tekstu i abstraktu opracowania (badania) wtórnego</b>	[137] Bourdet 2001; [138] Fountoulakis 2012; [139] Patsalos 2004; [140] Leach 2004; [141] Yamada 2011; [188] Dailly 2010
<b>Badanie nie nadają się do porównania pośredniego w monoterapii (populacja dzieci, wyniki podane łącznie dla różnych leków, niewłaściwa postać leku)</b>	[131] Musico 1997; [132] Verity 1995; [133] Loiseau 1984; [134] Schuster 1993; [135] So 1990; [136] So 1992
<b>Inna populacja (ze współistniejącym schorzeniem, wcześniej leczeni przeciwpadaczkowo, z uogólnionymi napadami padaczkowymi) leczona lewetyracetamem (tabletki)</b>	[129] Bootsma 2009; [130] Chung 2007; [182] Alsaadi 2004; [183] Vlasov 2010; [184] Kutlu 2008; [187] Belcastro 2007
<b>Stosowanie terapii wspomagającej</b>	[185] Onat 2004, [186] Harden 2001; [181] D'Souza 2012
<b>Inna populacja (z uogólnionymi napadami padaczkowymi, wcześniej leczeni przeciwpadaczkowo) leczona walproinianem sodu lub karbamazepiną</b>	[170] Richens 1994; [169] Heller 1995; [171] Callaghan 1985; [172] Callaghan 1981; [173] Callaghan 1983; [174] Callaghan 1984; [177] Marson 2006
<b>Inne punkty końcowe analizowane</b>	[175] Goggin 1984

## 16.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

### 16.3.1. Charakterystyka ocenianej technologii wnioskowanej

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) firmy Adamed Sp. z o.o. [36].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 14.

#### Mechanizm działania:

Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się być różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie  $Ca^{2+}$  w neuronach, częściowo hamując prądy  $Ca^{2+}$  typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów  $Ca^{2+}$  zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetyracetam wiąże się w określonym miejscu w tkance mózgowej gryzoni. Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowieź świetlna napadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

Postać farmaceutyczna: Roztwór doustny w postaci bezbarwnego płynu.

#### Wskazania do stosowania:

- jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką,
- jako terapia wspomagająca leczenie:
  - napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką,
  - napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną,
  - napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

Dawkowanie i sposób podawania:

Roztwór doustny należy rozpuścić w szklance wody lub w butelce do karmienia dziecka. Lek może być przyjmowany niezależnie od posiłku. Dawka dobową powinna zostać podana w dwóch równodzielnych dawkach.

*Monoterapia: dorośli i młodzież od 16 roku życia:* Początkowa dawka lewetyracetamu wynosi 250 mg podawana 2 razy na dobę, która następnie zwiększa się do początkowej dawki terapeutycznej 500 mg 2 razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę leku można zwiększać co 2 tygodnie o kolejne 250 mg 2 razy na dobę do osiągnięcia dawki maksymalnej równej 1500 mg 2 razy na dobę.

*Terapia wspomagająca: dorośli ( $\geq 18$  lat) i młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej:* Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne piroolidonów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) zostały szczegółowo omówione w rozdziale 14 dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa w niniejszej Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Adamed Sp z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19602.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ przedłużenia pozwolenia: 17 styczeń 2012.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 17 styczeń 2012.



### 16.3.2. Charakterystyki refundowanych technologii opcjonalnych - komparatorów

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol® [tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu; zawiesina doustna o standardowym uwalnianiu] oraz Amizepin PPH® [tabletki o standardowym uwalnianiu] (karbamazepina)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie kart Charakterystyki Produktu Leczniczego Tegretol® firmy Novartis Sp. z o.o. [203], [204] oraz karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Amizepin PPH® firmy Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA [205].

Grupa farmakoterapeutyczna: środki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym.

Kod ATC: N 03 A F 01.

#### Mechanizm działania:

Mechanizm karbamazepiny jest tylko częściowo poznany. Lek ten stymuluje błony komórek nerwowych w momencie wystąpienia nadpobudliwości. Hamuje powtarzalne wyładowania neuronów, zmniejsza również przewodność synaptyczną bodźców pobudzających. Głównym mechanizmem działania leku jest zapobieganie powtarzającym się wyładowaniom potencjałów zależnych od działania sodu w komórkach nerwowych, które uległy depolaryzacji poprzez warunkowaną zużyciem i napięciem blokadę kanałów sodowych.

Postać farmaceutyczna: Tabletki o standardowym uwalnianiu [205]. Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu [204]. Zawiesina doustna (o standardowym uwalnianiu) [203].

#### Wskazania do stosowania:

- padaczka – monoterapia oraz terapia wspomagająca:
  - napady częściowe złożone [203], [204], [205] lub proste [203], [204],
  - napady uogólnione toniczno-kloniczne [203], [204], [205],
  - mieszane postaci napadów [203], [204], [205];

lek jest nieskuteczny w napadach nieświadomości (*petit mal*) oraz mioklonicznych [203], [204];

- zespół maniakalny oraz zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (psychozy maniakalno-depresyjnej),
- alkoholowy zespół abstynencji,
- idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (postacie typowe oraz nietypowe); idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego [203], [204], [205].

Dawkowanie i sposób podawania w padaczce (dorośli i młodzież):**Produkt leczniczy Tegretol<sup>®</sup>** [203], [204]

*Dorośli:* Początkowo dawka leku wynosi 100 do 200 mg raz lub dwa razy na dobę. Dawka początkowa powinna być zwiększana do uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego zazwyczaj do 400 mg podawanych 2 lub 3 razy na dobę. U niektórych pacjentów konieczne jest zastosowanie dawki 1600 lub 2000 mg/dobę.

*Dzieci:* U dzieci w wieku 4 lat lub mniej zalecana dawka początkowa wynosi 20 do 60 mg/dobę i może być ona zwiększana o 20-60 mg co drugi dzień. U dzieci powyżej 4 roku życia terapię można rozpocząć od dawki 100 mg/dobę i zwiększać ją o 100 mg w tygodniowych odstępach.

Dawka podtrzymująca wynosi 10 – 20 mg/kg masy ciała na dobę w dawkach podzielonych np.:

- do 1 roku życia: 100 – 200 mg/dobę (1 - 2 miarek zawiesiny doustnej),
- 1 do 5 roku życia: 200 – 400 mg/dobę (1 -2 miarek zawiesiny doustnej 2 razy na dobę),
- 6 do 10 roku życia: 400 – 600 mg/dobę (2 miarek zawiesiny doustnej 2 - 3 razy na dobę),
- 11 do 15 roku życia: 600 – 1000 mg/dobę (2-3 miarek zawiesiny doustnej 3 razy na dobę).

Lek może być przyjmowany niezależnie od posiłku.

**Produkt leczniczy Amizepin PPH<sup>®</sup>** [205]

*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 przyjmować w 3-4 dawkach podzielonych.

*Dzieci w wieku 6-12 lat.* Początkowo 100 mg 2 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 przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

*Dzieci w wieku 4-6 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 przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Karbamazepinę można stosować w monoterapii lub równocześnie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi. Podczas skojarzonego leczenia, karbamazepinę wprowadzać stopniowo, utrzymując taką samą lub niższą dawkę innego leku przeciwdrgawkowego z wyjątkiem fenytoiny, której dawkę należy zwiększyć przy równoczesnym stosowaniu karbamazepiny.

### Przeciwwskazania:

#### Nadwrażliwość na:

- nadwrażliwość na karbamazepinę, inny lek o podobnej budowie chemicznej lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- blok przedsionkowo-komorowy,
- zahamowanie czynności szpiku kostnego w wywiadzie,
- porfiria wątrobowa w wywiadzie,
- terapia przy użyciu inhibitora monoaminooksydazy.

### Działania niepożądane:

#### **Produkt leczniczy Tegretol®** [203], [204]

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki:

- *zaburzenia krwi i układu chłonnego*: bardzo często: leukopenia; często: trombocytopenia, eozynofilia; rzadko: leukocytoza, limfadenopatia, niedobór kwasu foliowego; bardzo rzadko: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, alpacja linii czerwonokrwinkowej szpiku, niedokrwistość megaloblastyczna, porfiria ostra przerywana, porfiria mieszana, porfiria skórna późna, retikulocytoza i prawdopodobnie niedokrwistość hemolityczna,
- *zaburzenia układu immunologicznego*: rzadko: opóźniona nadwrażliwość wielonarządowa przebiegająca z gorączką, wysypkami, zapaleniem naczyń, limfadenopatią, chłoniakiem rzekomym, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony oraz nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby oraz zespołem zanikających dróg żółciowych (destrukcja i zanikanie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), występującymi w różnych kombinacjach; może dojść do zajęcia również innych narządów (np. płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy); bardzo rzadko: jałowe zapalenie opon mózgowych z miokloniami i eozynofilią obwodową, reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy,
- *zaburzenia endokrynologiczne*: często: obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, hiponatremia i zmniejszona osmolarność krwi w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego (ADH), w rzadkich przypadkach prowadzące do zatrucia wodnego z towarzyszącą śpiączką wymiotami, bólami głowy, splątaniem i zaburzeniami neurologicznymi; bardzo rzadko: zwiększone stężenie prolaktyny we krwi z objawami klinicznymi, takimi jak mlekotok, ginekomastia lub bez takich objawów; nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych tarczycy: zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (wolnej tyroksyny, tyroksyny, trijodotyroniny) i zwiększenie stężenia TSH we krwi, zazwyczaj bez objawów klinicznych; zaburzenia metabolizmu kostnego (zmniejszenie stężenia wapnia w osoczu i 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi)

- prowadzące do osteomalacji/ osteoporozy; zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, w tym HDL-cholesterolu i trójglicerydów,
- *zaburzenia psychiczne*: rzadko: omamy (wzrokowe lub słuchowe), depresja, utrata łaknienia, niepokój, agresja, pobudzenie, stany splątania; bardzo rzadko: aktywacja psychozy,
  - *zaburzenia układu nerwowego*: bardzo często: zawroty głowy, ataksja, senność, uczucie zmęczenia; często: bóle głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (np. nieostre widzenie); niezbyt często: nieprawidłowe ruchy mimowolne (np. drżenie, asteryksja, dystonia, tiki), oczopląs; rzadko: dyskineza mięśni mimicznych twarzy, zaburzenia okoruchowe, zaburzenia wymowy (np. dyzartria, niewyraźna mowa), choreoaretoza, neuropatia obwodowa, parestezje, niedowłady; bardzo rzadko: zaburzenia smaku, złośliwy zespół neuroleptyczny,
  - *zaburzenia oka*: bardzo rzadko: zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek, wzrost ciśnienia śródgałkowego,
  - *zaburzenia ucha i błędnika*: bardzo rzadko: zaburzenia słuchu np. szумы uszne, przeculica słuchowa, niedosłuch, zmiana odczuwania wysokości tonów,
  - *zaburzenia serca*: rzadko: zaburzenia przewodnictwa serca, nadciśnienie lub niedociśnienie; bardzo rzadko: rzadkoskurcz, zaburzenia rytmu, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zapaść krążeniowa, zastoinowa niewydolność serca, nasilenie objawów choroby wieńcowej, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzep z zatorami (np. zator tętnicy płucnej),
  - *zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: bardzo rzadko: nadwrażliwość płucna charakteryzująca się np. gorączką, dusznością, zapalenie płuc,
  - *zaburzenia żołądka i jelit*: bardzo często: nudności, wymioty; często: suchość jamy ustnej; niezbyt często: biegunka, zaparcie; rzadko: ból brzucha; bardzo rzadko: zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki,
  - *zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: bardzo często: zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (w następstwie indukcji enzymów wątrobowych), zazwyczaj bez znaczenia klinicznego; często: zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej; niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz; rzadko: cholestatyczne, mięjszowe (wątrobokomórkowe) zapalenie wątroby lub mieszane postaci zapalenia wątroby, zespół zanikających dróg żółciowych, żółtaczką; bardzo rzadko: ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby,
  - *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: bardzo często: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, która może być znacznie nasiloną; niezbyt często: złuszczone zapalenie skóry i erythrodermia; rzadko: tocień rumieniowaty układowy, światek; bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy i guzowaty, zmiany pigmentacji skóry, plamica, trądzik, nadmierne pocenie się, utrata włosów, hirustyzm,
  - *zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: rzadko: osłabienie mięśni; bardzo rzadko: bóle stawów, bóle mięśni, kurcze mięśni,

- *zaburzenia nerek i dróg moczowych: bardzo rzadko:* śród mięśniowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek (np. białkomocz, krwiomocz, skąpomocz i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi/ azotemia), częste oddawanie moczu, zatrzymanie moczu,
- *zaburzenia układu rozrodczego i piersi: bardzo rzadko:* zaburzenia seksualne/ impotencja, zaburzenia spermatogenezy (ze zmniejszoną ilością nasienia lub ruchliwością plemników),
- *badania diagnostyczne: bardzo rzadko:* hipogammaglobulinemia.

#### **Produkt leczniczy Amizepin PPH® [205]**

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- *zaburzenia serca: rzadko:* zaburzenia przewodnictwa w sercu; bardzo rzadko: bradykardia, arytmia, blokada AV z omdleniem, zastoinowa niewydolność krążenia, nasilenie choroby wieńcowej,
- *zaburzenia krwi i układu chłonnego: bardzo często:* leukopenia; często: trombocytopenia, eozynofilia; rzadko: leukocytoza, powiększenie węzłów chłonnych, niedobór kwasu foliowego; bardzo rzadko: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, aplazja krwinek czerwonych, niedokrwistość megaloblastyczna, ostra przerywana porfiria, retikulocytoza i być może niedokrwistość hemolityczna,
- *zaburzenia układu nerwowego: bardzo często:* zawroty głowy, ataksja, senność, zmęczenie; często: ból głowy; niezbyt często: nietypowe mimowolne ruchy (np. drżenie, dystonia, tiki), oczopląs; rzadko: dyskineza ustno-twarzowa, zaburzenia okoruchowe, zaburzenia mowy (np. dyzartria lub mowa zamazana), zaburzenia choreoatetotyczne, zapalenie nerwów obwodowych, parestezje, osłabienie mięśni i objawy niedowład; odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego; związek przyczynowy ze stosowaniem karbamazepiny nie został w pełni ustalony;
- *zaburzenia oka: często:* podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (np. niewyraźne widzenie); bardzo rzadko: zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego;
- *zaburzenia ucha i błędnika: bardzo rzadko:* zaburzenia słuchu np. szum uszny, zwiększenie ostrości słuchu, niedosłuch odbiorczy, zmiana odczuwania wysokości tonów;
- *zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: bardzo rzadko:* nadwrażliwość płucna charakteryzująca się np. gorączką, dusznością, zapaleniem płuc lub nietypowym zapaleniem płuc;

- *zaburzenia żołądka i jelit:* bardzo często: nudności, wymioty; często: suchość w jamie ustnej; niezbyt często: biegunka, zaparcia; rzadko: bóle brzucha; bardzo rzadko: zaburzenia smaku, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zapalenie trzustki,
- *zaburzenia nerek i dróg moczowych:* bardzo rzadko: śródmiąższowe 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: złuszczone zapalenie skóry i erytrodermia; rzadko: zespół toczeniopodobny, świąd; bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, uczulenie na światło, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, trądzik, pocenie się, wypadanie włosów; bardzo rzadko występowało nadmierne owłosienie, ale związek przyczynowy ze stosowaniem karbamazepiny 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 osmolarności osocza w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego ADH, co niekiedy może prowadzić do zatrucia wodnego z letargiem, wymiotami, bólem głowy, splątaniem, zaburzeniami neurologicznymi; bardzo rzadko: zwiększenie wydzielania prolaktyny z (lub bez) objawami takimi jak mlekotok, ginekomastia, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych tarczycy; zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (FT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>) i zwiększenie stężenia TSH, zwykle bez objawów klinicznych,
- *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, anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy; jeśli wystąpią takie reakcje nadwrażliwości, karbamazepinę należy natychmiast odstawić,
- *zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* bardzo często: zwiększona aktywność transpeptydazy-glutamylowej w wyniku indukcji enzymów wątrobowych, zwykle bez znaczenia klinicznego; często: zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej; niezbyt często: zwiększona aktywność

- aminotransferaz; rzadko: zapalenie wątroby wywołane przez zastój żółci, mięszone lub typu mieszanego, żółtaczka; 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: uczynienie psychozy.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Produkt leczniczy Tegretol® - Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy.

Produkt leczniczy Amizepin PPH® - Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/3419 [203], 1202 [204], 16862 [205]

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 08 grudnia 1994/28 lutego 2000/1 kwietnia 2005/10 lipca 2008 [203], 31 maja 1990/29 kwiecień 1999/28 czerwca 2004/12 maja 2005/5 czerwca 2008 [204], 24 maja 2010 [205].

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex® [tabletki o standardowym uwalnianiu] (kwas walproinowy)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Convulex® firmy GL Pharma [206].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, pochodne kwasów tłuszczowych.

Kod ATC: N 03 A G 01.

#### Mechanizm działania:

Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem działania walproinianu jest hamowanie 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. GABA, jako neuroprzekaznik hamujący, zapobiega wyładowaniom pre- i postsynaptyczne i hamuje w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej.

Postać farmaceutyczna: Kapsułki miękkie, różowe, żelatynowe, owalne (150 i 300 mg) lub podłużne (500 mg) z odpowiednim nadrukiem (150 mg, 300 mg lub 500 mg).



Wskazania do stosowania:

- padaczka
  - leczenie napadów uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości,
  - leczenie napadów ogniskowych w postaci: napadów z prostymi i złożonymi objawami,
  - napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, zespół Lennoxa i Gastauta.
- choroba afektywna dwubiegunowa: profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.

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

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

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

*Dzieci o masie ciała większej niż 20 kg:* Zalecana dawka początkowa wynosi 300 mg na dobę i powinna być zwiększana o 5 mg/kg masy ciała w odstępach 3 – 7 dniowych, aż do osiągnięcia kontroli napadów, zwykle wynosi od 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę.

*Dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg:* Z uwagi na potrzebę dostosowania dawki u dzieci oraz ryzyko zachłyśnięcia, ta postać produktu leczniczego nie jest odpowiednia.

Pacjenci w podeszłym wieku: Farmakokinetyka walproinianu może być u pacjentów starszych zmieniona. Dawkowanie powinno być uzależnione od stopnia kontroli napadów drgawkowych.

Dobowe dawki podtrzymujące walproinianu sodu:

- 7 do 11 roku życia (około 20 – 40 kg masy ciała): 30 mg/kg masy ciała,
- 12 do 17 roku życia (około 40 – 60 kg masy ciała): 25 mg/kg masy ciała,
- Dorośli i osoby w podeszłym wieku ( powyżej 60 kg masy ciała): 20 mg/kg masy ciała.

U pacjentów z niewydolnością nerek i/lub zaburzeniami czynności wątroby może okazać się konieczne zmniejszenie zalecanej dawki leku. Dawkowanie leku w tej populacji pacjentów powinno być dostosowane do klinicznego obrazu, ponieważ monitorowanie stężenia w osoczu może być mylące.

*Leczenie skojarzone.* Rozpoczęcie leczenia kwasem walproinowym powinno następować stopniowo, a dawka celowa powinna zostać osiągnięta po około dwóch tygodniach. W przypadku kiedy kwas walproinowy stosowany jest z produktem przeciwdrgawkowym, który powoduje zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, może być konieczne zwiększenie dawki kwasu walproinowego z 5 do 10 mg/kg masy ciała na dobę. Gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do normy, możliwe jest utrzymanie kontroli nad napadami za pomocą zredukowanej dawki kwasu walproinowego. Jeśli jednocześnie podawane były barbiturany i gdy obserwuje się uspokojenie (szczególnie u dzieci), dawka barbituranu powinna być zmniejszona.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na kwas walproinowy, walproinian sodu lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- ostre i przewlekłe zapalenie wątroby,
- stosowanie u pacjenta z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjenta z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby,
- porfiria.

#### Działania niepożądane:

- *zaburzenia krwi i układu chłonnego:* 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; trombocytopenia zależna od niedoboru w czynnika VIII/ czynnika von Willebrand'a, może również prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia; mogą zdarzyć się również przypadki izolowanej redukcji fibrynogenu; często występuje łagodne odwracalne zahamowanie czynności szpiku; powstawanie siniaków i krwawienia są wskazaniem do odstawienia produktu na czas badania przyczyny; sporadycznie występuje agranulocytoza i limfocytoza; rzadko występuje niedokrwistość, leukopenia i pancytopenia; te nieprawidłowości powracają do wartości prawidłowych po odstawieniu produktu,
- *zaburzenia układu immunologicznego:* rzadko występuje zapalenie naczyń; istnieją doniesienia o reakcjach alergicznych (od wysypki do reakcji nadwrażliwości); rzadko występuje liszaj rumieniowaty
- uogólniony,

- *zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: rzadko występują nieregularne miesiączki lub brak miesiączki; bardzo rzadko występuje ginekomastia,
- *zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: może występować hiperamonemia bez zmian w próbach czynnościowych wątroby; 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; istnieją również doniesienia o hiperamonemii powiązanej z objawami neurologicznymi; rzadko występują obrzęki,
- *zaburzenia psychiczne*: depresja,
- *zaburzenia układu nerwowego*: ataksja i zawroty głowy występują rzadko; często występuje drżenie; objawy te są zależne od dawkowania; rzadko występuje uspokojenie polekowe, zazwyczaj po stosowaniu leczenia skojarzonego z innymi produktami przeciwdrgawkowymi; w monoterapii występuje rzadko i jest zazwyczaj przemijające; odnotowano rzadkie przypadki letargu i niezbyt częste przypadki splątania, czasami przechodzące w otępienie, czasem powiązane z halucynacjami lub drgawkami; rzadko obserwowano przypadki encefalopatii i śpiączki; działania te były często związane ze zbyt dużą dawką początkową lub zbyt szybkim zwiększaniem dawki albo z jednoczesnym stosowaniem innych produktów przeciwdrgawkowych, głównie fenobarbitalu; objawy te są zazwyczaj przejściowe i zanikają wraz z odstawieniem produktu lub zmniejszeniem dawki; obserwowane były bardzo rzadkie przypadki objawów pozapiramidowych włączając parkinsonizm lub przemijającą demencję związaną z przemijającą atrofią mózgu; może wystąpić zwiększona czujność, co jest generalnie korzystne, ale rzadko występuje agresja, hiperaktywność i degradacja zachowania; szum w uszach i utrata słuchu, odwracalna lub nie występowała rzadko, chociaż nie ustalono związku przyczynowego; istnieją rzadkie doniesienia o bólach głowy; rzadko występuje oczopląs; często występuje parestezja,
- *zaburzenia żołądka i jelit*: istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach zapalenia trzustki, czasami zakończonych zgonem; 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,
- *zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: początkowo może wystąpić przejściowe zwiększenie aktywności
- transaminazy; rzadko występuje ciężkie zaburzenia czynności wątroby po zażyciu kwasu walproinowego, czasem z zejściem śmiertelnym; rzadko występuje porfiria,
- *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: często występuje przemijająca utrata włosów, zależna od wielkości dawki; działanie to ustępuje w ciągu 6 miesięcy, jednak włosy mogą odrosnąć bardziej kręcone; rzadko występuje porfiria i trądzik; bardzo rzadko występuje nadmierne owłosienie; reakcje skórne jak wysypka osutkowa występują rzadko; w wyjątkowych przypadkach występuje martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



- *zaburzenia nerek i dróg moczowych*: istnieją rzadkie doniesienia o przemijającym zespole Fanconiego
- związanym ze stosowaniem walproinianu, ale mechanizm powstawania zaburzenia nie jest znany; bardzo rzadko występuje mimowolne oddawanie moczu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

G.L. Pharma GmbH, Schloßplatz 1, A-8502 Lannach, Austria.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Convulex® 150, 150 mg, kapsułki - R/2443, Convulex® 300, 300 mg, kapsułki - R/2444, Convulex® 500 mg, kapsułki - R/0238.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:  
Convulex® 150, 150 mg, kapsułki: 14.06.1999/06.06.2005/15.12.2008, Convulex® 300, 300 mg, kapsułki: 14.06.1999/14.06.2005/15.12.2008, Convulex® 500 mg, kapsułki: 08.03.1999/29.04.2004/15.12.2008.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 15 lutego 2010 roku.

**Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfiril® [tabletki o standardowym uwalnianiu] oraz Orfiril long® kapsułki o przedłużonym uwalnianiu] (walproinian sodu)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfiril® oraz Orfiril long® firmy Desitin Arzneimittel GmbH [207], [208].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe.

Kod ATC: N 03 A G 01.

Mechanizm działania:

Walproinian sodu jest lekiem przeciwpadaczkowym niewykazującym podobieństwa strukturalnego do innych leków przeciwpadaczkowych. Działanie przeciwdrgawkowe kwasu walproinowego potwierdzono w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych i u ludzi. Przyjmuje się, że kwas walproinowy działa poprzez zwiększenie hamowania przekazywania w błonach komórek nerwowych za pośrednictwem GABA-zależnego efektu presynaptycznego i(lub) przez bezpośredni efekt postsynaptyczny na neuronalne kanały jonowe.

Postać farmaceutyczna: Tabletki dojelitowe [207]. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu [208].

Wskazania do stosowania:

- uogólnione napady padaczkowe w postaci napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych [207], [208],

- napady częściowe i wtórnie uogólnione [207], [208],
- leczenie skojarzone innych typów napadów (np.: częściowych prostych i złożonych, napadów wtórnie uogólnionych opornych na leczenie standardowymi lekami przeciwpadaczkowymi) [208],
- leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany; kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii [207], [208].

#### Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkowanie jest indywidualne w zależności od odpowiedzi na leczenie. Leczenie należy monitorować przez oznaczenie stężenia walproinianu w osoczu krwi. U pacjentów z niewydolnością nerek należy brać pod uwagę zwiększenie stężenia wolnego kwasu walproinowego w osoczu krwi i odpowiednio zmniejszyć dawkę. Należy pamiętać o tym, że u noworodków w wieku poniżej 2 miesięcy okres półtrwania fazy eliminacji kwasu walproinowego może wynosić do 60 godzin. Należy to brać pod uwagę przy zwiększaniu dawki w leczeniu podtrzymującym.

W padaczkę należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewni optymalne zapobieganie wystąpieniu drgawek. Efekt terapeutyczny uzyskuje się zwykle przy stężeniach od 340 do 700  $\mu\text{mol/l}$  (50 do 100  $\text{mg/l}$ ). Początkowa dawka walproinianu sodu u dorosłych i u dzieci wynosi zwykle 5-10  $\text{mg/kg}$  masy ciała i zwiększana jest w miarę potrzeby o 5  $\text{mg/kg}$  masy ciała co 4-7 dni. Jeżeli są stosowane inne leki przeciwpadaczkowe, należy monitorować pacjenta w kierunku objawów toksycznych i oznaczać stężenie leku w osoczu krwi.

Średnie dawki dobowe w leczeniu podtrzymującym wynoszą: dzieci – 30  $\text{mg/kg}$  masy ciała, młodzież – 25  $\text{mg/kg}$  masy ciała, dorośli – 20  $\text{mg/kg}$  masy ciała. Większe dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży wynikają z większego klirensu walproinianu w tych grupach pacjentów. Maksymalna dawka zalecana do stosowania u dorosłych wynosi 2400  $\text{mg/dobę}$ . Rzadko konieczne jest stosowanie większych dawek, niż wymienione powyżej. W takich przypadkach należy pacjentów ściśle obserwować.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- pacjenci z chorobą wątroby obecnie lub w przeszłości i(lub) ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub trzustki,
- pacjenci z chorobą wątroby w wywiadzie rodzinnym,
- w przypadku śmierci rodzeństwa z powodu niewydolności wątroby w przebiegu leczenia walproinianem sodu,
- porfiria [207], [208],

- zaburzenia krzepnięcia [208].

#### Działania niepożądane:

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- *zaburzenia krwi i układu chłonnego*: często: małopłytkowość, leukopenia; niezbyt często: krwotok; bardzo rzadko: zaburzenia szpiku kostnego, zmniejszenie stężenia fibrynogenu i (lub) czynnika VIII, upośledzenie agregacji płytek, wydłużenie czasu krwawienia, limfopenia, neutropenia, pancytopenia, niedokrwistość,
- *zaburzenia układu odpornościowego*: rzadko: toczeń rumieniowaty i zapalenie naczyń; zgłaszano reakcje alergiczne,
- *zaburzenia endokrynologiczne*: rzadko: hiperandrogenizm,
- *zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: często: hiperamonemia, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększenie lub zmniejszenie łaknienia; rzadko: hiperinsulinemia, małe stężenia białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostowy typu I, obrzęk, hipotermia; bardzo rzadko: nieprawidłowe wyniki badań tarczycy; nie wiadomo czy ma to znaczenie kliniczne
- *zaburzenia psychiczne*: rzadko: drażliwość, urojenia, splątanie,
- *zaburzenia układu nerwowego*: często: senność, drzenie, parestezje; niezbyt często: przejściowa śpiączka, w niektórych przypadkach ze zwiększeniem częstości występowania drgawek; rzadko: ból głowy, nadmierna aktywność, spastyczność, ataksja, stupor, nadmierne wydzielanie śliny; bardzo rzadko: encefalopatia, otępienie związane z zanikiem mózgu, zaburzenia pozapiramidowe np. (odwracalny) zespół parkinsonowski, upośledzenie słuchu, szum w uszach; nie znana: uspokojenie,
- *zaburzenia przewodu pokarmowego*: bardzo często: ból, nudności, wymioty; rzadko: biegunka, zapalenie trzustki,
- *zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: często: zmiany wyników testów czynnościowych wątroby; rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby,
- *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: często: przejściowa utrata włosów, zmniejszenie ich pigmentacji i zwijanie się; rzadko: wysypka, rumień wielopostaciowy; bardzo rzadko: zespół Stevensa i Johnsona, zespół Lyella,
- *zaburzenia nerek i dróg moczowych*: bardzo rzadko: zespół Fanconiego, moczenie się u dzieci,
- *zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: często: brak miesiączki; rzadko: zespół policystycznych jajników.

**Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:**

Desitin Arzenimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, D-22335 Hamburg, Niemcy.

**Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 4141, 4143, 4145 [207]; 9874, 9875, 9876, 9877 [208].

**Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:** 5 maja 1999, 14-15 czerwca 2005, 12 grudzień 2008, 16 grudzień 2008 [207]; 19 maja 2003, 22 maja 2003, 31 maja 2007, 18 czerwca 2007, 30 października 2008 [208].

**Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chrono® (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Depakine Chrono® firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o. [209].

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwdrgawkowe.

**Kod ATC:** N 03 A G 01.

**Mechanizm działania:**

Walproinian sodu wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych typach napadów drgawkowych u zwierząt i w różnych typach padaczki u ludzi. Doświadczalne i kliniczne badania z walproinianem wskazują na dwa typy działania przeciwdrgawkowego leku. Pierwszy jest bezpośrednim efektem farmakologicznym, związanym ze stężeniem walproinianu w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Drugi polega na niebezpośrednim działaniu, prawdopodobnie związanym z metabolitami walproinianu, które utrzymują się w ośrodkowym układzie nerwowym lub ze zmianami stężenia neuroprzekaźników albo bezpośrednim działaniem na błonę neuronu. Najbardziej uznana hipoteza dotyczy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), którego stężenie zwiększa się po podaniu walproinianu. Walproinian skraca czas trwania pośredniej fazy snu i jednocześnie wydłuża fazę wolną snu.

**Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane o przedłużonym działaniu.

**Wskazania do stosowania:**

- padaczka napady uogólnione: napady miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady atoniczne oraz napady nieświadomości,
- padaczka napady częściowe: proste lub złożone, wtórnie uogólnione, zespół Lennox-Gastauta,
- leczenie epizodów maniakałnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest nietolerowany lub przeciwwskazany; kontynuacje leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem ostrej fazy manii.



### Dawkowanie i sposób podawania:

Zastosowanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu pozwala na podawanie produktu Depakine Chrono® w jednej dawce dobowej lub 2 dawkach na dobę. Jeśli istnieją wskazania, produkt Depakine Chrono® tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia tabletki. Ta postać produktu nie jest odpowiednia dla dzieci poniżej 6 lat (ryzyko zadławienia). Dawka dobowo produktu Depakine Chrono® powinna być ustalana w zależności od wieku i masy ciała, poza tym zawsze należy brać pod uwagę indywidualną wrażliwość na walproinian. Podstawą ustalenia optymalnej dawki produktu Depakine Chrono® powinna być zawsze skuteczność kliniczna. Określenie stężenia leku w surowicy krwi ma znaczenie pomocnicze i powinno być wykonywane w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych. Za stężenia skuteczne walproinianu w surowicy krwi uznaje się 300 - 700 µmol/litr. Zmiana terapii na leczenie postaciami o przedłużonym uwalnianiu (Depakine Chrono®) - zaleca się (zgodnie z obecnym stanem wiedzy) utrzymanie takiej samej dawki dobowej.

*Rozpoczynanie leczenia produktami Depakine Chrono® w padaczce.* W razie rozpoczynania leczenia produktem Depakine Chrono® jako jedynym lekiem przeciwpadaczkowym, dawkę należy zwiększać co 2-3 dni tak, aby po tygodniu osiągnąć średnią zalecaną dawkę. W razie wprowadzania produktu Depakine Chrono® u pacjentów już leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi, należy stopniowo zwiększać dawkę produktu Depakine Chrono®, aż do osiągnięcia średniej zalecanej dawki w ciągu 2 tygodni. Następnie należy zmniejszyć dawkę pozostałych leków w stopniu zapewniającym optymalną kontrolę napadów drgawkowych lub ewentualnie zaprzestać ich stosowania. W razie konieczności dołączenia do terapii innych leków przeciwdrgawkowych, należy wprowadzać je stopniowo. Początkowa dawka dobowo wynosi zwykle 5 do 15 mg/kg masy ciała i powinna być zwiększana stopniowo co 2-3 dni po 5 mg/kg masy ciała do osiągnięcia dawki optymalnej. Zwykle dawka dobowo wynosi 20 do 30 mg/kg masy ciała podawana w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych. W razie konieczności dawka dobowo może być nawet większa niż 50 mg/kg masy ciała pod warunkiem prowadzenia ścisłej kontroli klinicznej stanu pacjenta.

*Dzieci powyżej 17 kg masy ciała.* Przeciętna dawka to 30 mg/kg masy ciała na dobę.

*Dorośli.* Przeciętna dawka to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę.

*Pacjenci w podeszłym wieku.* Farmakokinetyka leku może zmieniać się w stopniu niemającym istotnego znaczenia klinicznego. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii (kontrola napadów drgawkowych).

### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na walproinian sodu lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,

- ostre i przewlekłe zapalenie wątroby,
- stosowanie u pacjenta z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjenta z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby,
- porfiria,
- jednoczesne stosowanie meflochiny.

Działania niepożądane:

- *zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ): uszkodzenie wątroby,
- *zaburzenia żołądka i jelit*: nudności, bóle żołądka, biegunka często występują u niektórych pacjentów na początku leczenia, przemijają zwykle po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia; bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ): donoszono o przypadkach zapalenia trzustki, czasami kończącego się zejściem śmiertelnym,
- *zaburzenia metabolizmu*: bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ): hiponatremia; zespół niedostosowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego,
- *zaburzenia układu nerwowego*: uspokojenie, zaburzenia pozapiramidowe; niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ): ataksja; bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ): przemijające otępienie, związane z przemijającą atrofią mózgu; splątanie; opisywano kilka przypadków osłupienia (stupor) lub letargu, czasami powodującego przejściową śpiączkę (encefalopatia), zarówno izolowane, jak i skojarzone z nawrotem napadów podczas leczenia walproinianem sodu, które zmniejszały się po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki leku; takie stany najczęściej występują u pacjentów otrzymujących kilka leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza fenobarbital lub topiramat) lub po nagłym zwiększeniu dawkowania walproinianu sodu; izolowane przemijające objawy parkinsonizmu; przemijające i (lub) zależne od dawki leku posturalne drżenia mięśniowe i senność; mogą często wystąpić przypadki izolowanego i umiarkowanego zwiększenia stężenia amoniaku we krwi bez zmian w testach laboratoryjnych czynności wątroby, co nie wymaga przerywania leczenia; donoszono również o przypadkach zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienia objawów neurologicznych, które wymagają dodatkowych badań,
- *zaburzenia krwi i układu chłonnego*: rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ): przypadki niedokrwistości, leukopenii lub pancytopenii; częste występowanie trombocytopenii; niewydolność szpiku kostnego, w tym aplazja dotycząca krwinek czerwonych; agranulocytoza; donoszono o przypadkach izolowanego zmniejszenia stężenia fibrynogenu i wydłużenia czasu krwawienia, na ogół bez objawów klinicznych i podczas stosowania dużej dawki leku (walproinian sodu wykazuje hamujący wpływ na drugą fazę agregacji płytek krwi),
- *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ): martwico toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, wysypka; często donoszono o przemijającym i (lub) zależnym od dawki leku wypadaniu włosów,
- *zaburzenia układu rozrodczego*: brak miesiączki i nieregularne cykle miesiączkowe,

- *zaburzenia naczyniowe:* zapalenie naczyń,
- *zaburzenia ucha i błędnika:* rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ): osłabienie słuchu, zarówno przemijająca, jak i nieprzemijająca,
- *zaburzenia nerek i dróg moczowych:* bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ): mimowolne oddawanie moczu; istnieją pojedyncze doniesienia o przemijającym zespole Fanconiego podczas leczenia walproinianem sodu; mechanizm powstanie tego zaburzenia nie jest znany,
- *zaburzenia układu immunologicznego:* obrzęk naczynioruchowy, zespół ciężkiej nadwrażliwości obejmujący w szczególności wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi, reakcje alergiczne,
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ): obwodowe obrzęki o umiarkowanym nasileniu; może wystąpić zwiększenie masy ciała; pacjentki z zespołem policystycznych jajników są w grupie ryzyka i należy je dokładnie obserwować,
- *zaburzenia psychiczne:* splątanie.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Sanofi Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Depakine Chrono® tabletki o przedłużonym uwalnianiu: R/6943, R/6944.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: Depakine Chrono® 300 tabletki o przedłużonym działaniu: 13 stycznia 1997/10 maja 2002/2 kwietnia 2007/24 stycznia 2008. Depakine Chrono® 500 tabletki o przedłużonym działaniu: 21 stycznia 1997/10 maja 2002/2 kwietnia 2007/24 stycznia 2008. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 27 stycznia 2011.

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Epitrigine® (lamotrygina)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Epitrigine® firmy +Pharma Arzneimittel, zamieszczonej na stronach Centrum Informacji o Leku [210].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 09.

Mechanizm działania:

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

**Postać farmaceutyczna:** Tabletki/tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej: jasnożółte, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy 6 mm oznaczone liczbą 25.

**Wskazania do stosowania:**

- padaczka:
  - dorośli i młodzież od 13 roku życia: monoterapia lub terapia skojarzona napadów częściowych i uogólnionych w tym napadów toniczno-klonicznych; monoterapia i terapia skojarzona napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta,
  - dorośli i młodzież w wieku od 2 do 12 roku życia: terapia skojarzona napadów częściowych i uogólnionych w tym napadów toniczno-klonicznych i napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta; monoterapia typowych napadów nieświadomości,
- zaburzenia afektywne dwubiegunowe:
  - zapobieganie epizodom depresji w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I, z przewarzającymi epizodami depresji u pacjentów od 18 roku życia.

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

Ustalenie odpowiedniej dla pacjenta dawki leku Epiritryne może wymagać czasu. Dawka przyjmowana przez pacjenta zależy od:

- wieku pacjenta,
- czy pacjent przyjmuje lek Epiritryne w skojarzeniu z innymi lekami,
- czy u pacjenta występują choroby nerek lub wątroby.

W tabeli poniżej przedstawiono schematy dawkowania lamotryginy w zależności od zastosowanego rodzaju terapii.

**Tabela 47. Schemat dawkowania w leczeniu padaczki u dorosłych i młodzieży od 13 roku życia [210].**

Schemat dawkowania	Tydzień 1 + 2	Tydzień 3 + 4	Zalecana dawka podtrzymująca
<b>Monoterapia</b>	25 mg podawanych raz na dobę	50 mg podawanych raz na dobę	100 – 200 mg/dobę podawanych w jednej lub dwóch równodzielnych dawkach. W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę początkową o 50 – 100 mg co 1 – 2 tygodnie do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie wymaga podania 500 mg/dobę.
<b>Leczenie skojarzone z walproinianem</b>			
Ten schemat należy zastosować podczas terapii skojarzonej z walproinianem bez względu na inne przyjmowane produkty lecznicze	12,5 mg/dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg podawane raz na dobę	100 – 200 mg/dobę podawanych w jednej lub dwóch równodzielnych dawkach. W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę początkową o 50 – 100 mg do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie.
<b>Leczenie skojarzone z induktorami glukuronidacji lamotryginy, ale bez walproinianu</b>			
Ten schemat należy zastosować podczas terapii skojarzonej bez walproinianu, ale z: fenytoiną, karbamazepiną,	50 mg podawane raz na dobę	100 mg/dobę podawane w dwóch podzielnymi dawkach	200 – 400 mg/dobę podawanych w dwóch równodzielnych dawkach. W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę początkową o 100 mg co 1 do 2 tygodni do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów uzyskanie satysfakcjonującej

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Schemat dawkowania	Tydzień 1 + 2	Tydzień 3 + 4	Zalecana dawka podtrzymująca
fenobarbitalem, piramidonem, ryfampicyną, lopinawirem/rytonawirem			odpowiedzi na leczenie wymaga podania 700 mg/dobę.
<b>Leczenie skojarzone bez induktorów glukuronidacji lamotryginy i bez walproinianu</b>			
Ten schemat należy zastosować z innymi produktami leczniczymi niewpływającymi na hamowanie bądź indukowanie glukuronidacji lamotryginy	25 mg podawanych raz na dobę	50 mg podawanych raz na dobę	100 – 200 mg/dobę podawanych w jednej lub dwóch równodzielnych dawkach. W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę początkową o 50 – 100 mg co 1 – 2 tygodnie do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie.
U pacjentów stosujących produkty lecznicze o nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą należy zastosować schemat leczenia taki jak w przypadku terapii skojarzonej z walproinianem.			

**Tabela 48. Schemat dawkowania w leczeniu padaczki u młodzieży i dzieci od 2 do 12 roku życia [210].**

Schemat dawkowania	Tydzień 1 + 2	Tydzień 3 + 4	Zalecana dawka podtrzymująca
<b>Monoterapia</b>	0,3 mg/kg masy ciała w 1 lub dwóch podzielnich dawkach	0,6 mg/kg masy ciała w 1 lub dwóch podzielnich dawkach	1 – 10 mg/kg masy ciała na dobę podawanych w jednej dawce. W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę początkową o 0,6 mg/kg masy ciała/dobę co 1 – 2 tygodnie do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie wymaga podania 15 mg/kg masy ciała/dobę.
<b>Leczenie skojarzone z walproinianem</b>			
Ten schemat należy zastosować podczas terapii skojarzonej z walproinianem bez względu na inne przyjmowane produkty lecznicze	0,15 mg/kg masy ciała podawane raz na dobę	0,3 mg/kg masy ciała podawane raz na dobę	1 – 5 mg/kg masy ciała podawanych w jednej lub dwóch równodzielnych dawkach. W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę początkową o 0,3 mg/kg masy ciała do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. Dawka podtrzymująca maksymalna 200 mg/dobę
<b>Leczenie skojarzone z induktorami glukuronidacji lamotryginy, ale bez walproinianu</b>			
Ten schemat należy zastosować podczas terapii skojarzonej bez walproinianu, ale z: fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem, piramidonem, ryfampicyną, lopinawirem/rytonawirem	0,6 mg/kg masy ciała w dwóch podzielnich dawkach	1,2 mg/kg masy ciała w dwóch podzielnich dawkach	5 – 15 mg/kg masy ciała podawanych w jednej lub dwóch równodzielnych dawkach. W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę początkową o 1,2 mg/kg masy ciała do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. Dawka podtrzymująca maksymalna 400 mg/dobę.
<b>Leczenie skojarzone bez induktorów glukuronidacji lamotryginy i bez walproinianu</b>			
Ten schemat należy zastosować z innymi produktami leczniczymi niewpływającymi na hamowanie bądź indukowanie glukuronidacji lamotryginy	0,3 mg/kg masy ciała w 1 lub dwóch podzielnich dawkach	0,6 mg/kg masy ciała w 1 lub dwóch podzielnich dawkach	1 – 10 mg/kg masy ciała na dobę podawanych w jednej dawce. W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę początkową o 0,6 mg/kg masy ciała/dobę co 1 – 2 tygodnie do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. Dawka podtrzymująca maksymalna 200 mg/dobę
U pacjentów stosujących produkty lecznicze o nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą należy zastosować schemat leczenia taki jak w przypadku terapii skojarzonej z walproinianem.			

Specjalne grupy pacjentów:

*Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):* Nie ma konieczności modyfikacji zalecanego schematu dawkowania. Farmakokinetyka lamotryginy u tej grupy pacjentów nie różni się w znaczący sposób od tej dla populacji niebędącej w podeszłym wieku.

*Pacjenci z niewydolnością wątroby:* Dawki, początkowa, zwiększane i podtrzymujące, powinny być zwykle zmniejszone o około 50% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) i o około 75% u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień G w skali Child-Pugh). Dawki zwiększane i podtrzymujące powinny być dostosowane do odpowiedzi klinicznej

pacjenta. W zależności od dawki, u pacjentów z niewydolnością wątroby, zalecona dawka może nie być możliwa do podania przy użyciu obecnie dostępnych mocy tego produktu leczniczego.

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

*Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne:* Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych w sposób ciągły u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i rozpoczynających stosowanie doustnych hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na lamotryginę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

#### Działania niepożądane:

Zgodnie z obecnie dostępnymi danymi, działania niepożądane zostały podzielone na występujące podczas leczenia padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Oceniając ogólny profil bezpieczeństwa lamotryginy należy brać pod uwagę obie kategorie działań niepożądanych. Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: 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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### Padaczka

- *zaburzenia krwi i układu chłonnego:* bardzo rzadko: nieprawidłowości hematologiczne, w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza; częstość nieznaną: limfadenopatia; zaburzenia hematologiczne oraz limfadenopatia mogą, ale nie muszą być związane z zespołem nadwrażliwości,
- *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 czynności wątroby, rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe, niewydolność wielonarządowa); \*\*istnieją doniesienia również o wysypce stanowiącej jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje szereg różnorodnych objawów układowych takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy i nieprawidłowości w wynikach badań krwi i badań czynnościowych wątroby. Zespół wykazuje różny stopień nasilenia zmian klinicznych i w rzadkich przypadkach może prowadzić do



rozszianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy wspomnieć, 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 produktem Epirigine®, jeżeli nie można ustalić innej etiologii,

- *zaburzenia psychiczne*: często: agresja, drażliwość; bardzo rzadko: splątanie, omamy, tiki,
- *zaburzenia układu nerwowego*: badaniach klinicznych podczas monoterapii: bardzo często: ból głowy; często: senność, zawroty głowy, drżenie, bezsenność; niezbyt często: ataksja; rzadko: oczopląs; 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, choreoatetoz, zwiększenie częstości napadów padaczkowych; częstość nieznaną: aseptyczne zapalenie opon; istnieją doniesienia, że lamotrygina może nasilać objawy parkinsonizmu u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą Parkinsona, a w pojedynczych przypadkach może wywoływać objawy pozapiramidowe i choreoatetozę u pacjentów bez pierwotnego schorzenia,
- *zaburzenia oka*: w badaniach klinicznych podczas monoterapii: niezbyt często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie; podczas innych doświadczeń klinicznych: bardzo często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie; rzadko: zapalenie spojówek,
- *zaburzenia żołądka i jelit*: w badaniach klinicznych podczas monoterapii: często: nudności, wymioty, biegunka; 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 czynności wątroby; zaburzenia czynności wątroby są zwykle związane z reakcjami nadwrażliwości, ale zgłaszano także pojedyncze przypadki bez widocznych oznak nadwrażliwości,
- *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: bardzo często: wysypka skórna; rzadko: zespół Stevens-Johnsona; bardzo rzadko: martwica toksyczno-rozplywna naskórka; w badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzonych u osób dorosłych, wysypka skórna wystąpiła u maksymalnie 10% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 5% pacjentów przyjmujących placebo; u 2% pacjentów wysypka skórna spowodowała konieczność odstawienia leczenia lamotryginą. Wysypka, zwykle grudkowo-plamista, występowała zwykle w ciągu pierwszych ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia i ustępowała po odstawieniu produktu Epirigine®; informowano o przypadkach wysypki o znacznym nasileniu, stanowiącej potencjalne zagrożenie dla życia, w tym zespołu Stevensa-Johnsona czy martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (zespół Lyella); pomimo tego, że u większości pacjentów objawy ustępowały po odstawieniu leczenia lamotryginą, u niektórych następowało nieodwracalne bliznowacenie i, w rzadkich przypadkach, zgon; ogólne ryzyko wysypki ma ścisły związek z: dużymi dawkami



początkowymi lamotryginy i zbyt szybkim zwiększaniem dawki, niezgodnym z zaleceniami oraz jednoczesnym podawaniem walproinianu; informowano również o wysypce stanowiącej jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje szereg różnorodnych objawów układowych;

- *zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bardzo rzadko:* zespół rzekomotoczeniowy,
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często:* zmęczenie.

#### Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Oceniając ogólny profil bezpieczeństwa lamotryginy należy brać pod uwagę poniższe działania niepożądane oraz działania niepożądane obserwowane w przypadku padaczki.

- *zaburzenia układu nerwowego:* podczas badań klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych: bardzo często: ból głowy; często: pobudzenie, senność, zawroty głowy,
- *zaburzenia żołądka i jelit:* podczas badań klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych: często: suchość w ustach,
- *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* podczas badań klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych: bardzo często: wysypka skórna; rzadko: zespół Stevens-Johnsona; biorąc pod uwagę wszystkie badania dotyczące stosowania lamotryginy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych (kontrolowane i niekontrolowane), wysypki skórne występowały u 12% pacjentów leczonych lamotryginą; natomiast w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wysypka skórna występowała u 8% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 6% pacjentów przyjmujących placebo,
- *zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* podczas badań klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych: często: bóle stawów,
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* podczas badań klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych: często: ból, ból pleców.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

+Pharma Arzneimittel GmbH, Hafnerstraße 211, A-8450 Graz Austria.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Eplitrigine<sup>®</sup> tabletki: 11725. Eplitrigine<sup>®</sup> tabletki do sporządzenia roztworu doustnego: 11734.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Eplitrigine<sup>®</sup> tabletki: 14 lipca 2005. Eplitrigine<sup>®</sup> tabletki do sporządzenia roztworu doustnego: 15 lipca 2005.

## 16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy i/lub porównania pośredniego

### Lewetyracetam vs karbamazepina – potencjalna możliwość przeprowadzenia meta-analizy

W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych (RCTs) [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] oraz 1 badanie nierandomizowane (non-RCT) [12], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam z karbamazepiną w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań RCT, które potencjalnie nadają się do przeprowadzenia meta-analizy ich wyników. Nie rozważono możliwości przeprowadzenia meta-analizy na podstawie badania non-RCT, ponieważ zidentyfikowano tylko jedno badanie tego typu.

**Tabela 49. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do karbamazepiny (tabletki) [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [20]-[24].**

LEWETYRACETAM vs KARBAMAZEPINA						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[3] Brodie 2007, [4] Brodie 2006 (doniesienie konferencyjne), [7] Korabathina 2007 (opracowanie wtórne), [5] NCT00150735, [6] NCT00150787	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana (napady padaczkowe częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne). Zrandomizowani N=579 grupa badana: lewetyracetam, N=288, grupa kontrolna: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu, N=291. Wiek: ≥16 lat (średnia: 39,0 – 39,8 lat w poszczególnych grupach). ≥2 napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania oraz ≥1 napad padaczkowy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Analizowano populację ITT i PP.	Grupa badana: lewetyracetam 1000 mg/dobę, grupa kontrolna: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu 400 mg/dobę, (w 2 podzielonych dawkach). Dopuszczano możliwość zwiększenia dawki leków lub ich redukcji.	Odsetek pacjentów z populacji PP wolnych od napadów padaczkowych przez co najmniej 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej ocenianej dawki leku. Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 12 miesięcy. Odsetek pacjentów wolnych o napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy w zależności od dawki leku. Czas do rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu. Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu. Profil bezpieczeństwa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 tygodnie fazy zwiększania dawki,</li> <li>• 1 tydzień fazy stabilizacji dawki,</li> <li>• 26 tygodni fazy oceny skuteczności leczenia,</li> <li>• 26 tygodni fazy leczenia podtrzymującego (pacjenci, którzy byli wolni od napadów padaczkowych przez 6 miesięcy).</li> </ul> Łącznie: 55 tygodni.	5/5
Badanie o akronimie KOMET [20] Trinko 2012, [24] Trinko 2009 (doniesienie konferencyjne), [23] Pohlmann-Eden 2008 (doniesienie	RCT, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, superiority, podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana (napady padaczkowe ogniskowe lub pierwotnie uogólnione). Zrandomizowani N=1 698 do 4 grup: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu oraz lewetyracetam vs walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu Populacja ITT N=1 688 grupa badana I: lewetyracetam, N=492, grupa kontrolna I: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu, N=500, grupa badana II: lewetyracetam, N=349,	Grupa badana: lewetyracetam 1000 mg/dobę, grupa kontrolna I: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu 600 mg/dobę, grupa kontrolna II: walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg/dobę,	Czas do rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu mierzony od dnia randomizacji do dnia po przyjęciu ostatniej ocenianej dawki leku. Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego. Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w 6. i 12. miesiącu trwania badania. Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu w 6. i 12.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 tygodnie fazy zwiększania dawki,</li> <li>• 50 tygodni fazy oceny skuteczności leczenia.</li> </ul> Łącznie: 52 tygodnie.	3/5

LEWETYRACETAM vs KARBAMAZEPINA						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
konferencyjne), [21]-[22] NCT00175903		grupa kontrolna II: walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu, N=347. Wiek: $\geq 16$ lat (średnia: 35,9 – 44,0 lat w poszczególnych grupach). $\geq 2$ napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 2 ostatnich lat przed włączeniem do badania oraz $\geq 1$ napad padaczkowy w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Analizowano populację ITT i PP.	(w 2 podzielonych dawkach). Dopuszczano możliwość zwiększenia dawki leków lub ich redukcji.	miesiącu trwania badania. <u>Ocena wpływu leczenia na jakość życia.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>		
[8] Cho 2011	RCT, pojedynczo zamaskowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana (napady padaczkowe częściowe). <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=36</i> (brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup). <i>Badanie ukończyło N=31</i> grupa badana: lewetyracetam, N=16; grupa kontrolna: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu, N=15. Wiek: $\geq 15$ lat (średnia: 29,80 – 31,44 lat w poszczególnych grupach, zakres: 15 – 66 lat). Pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania. Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Analizowano populację PP.	Grupa badana: lewetyracetam 1000 mg/dobę, grupa kontrolna: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu 400 mg/dobę, (w 2 podzielonych dawkach). Brak danych o możliwości zwiększenia dawki leków lub ich redukcji.	Subiektywna ocena wpływu leczenia na <u>jakość snu.</u> Obiektywna ocena wpływu leczenia na <u>jakość snu</u> : czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas trwania snu, czas do wystąpienia fazy REM snu, % czas trwania poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń, czas trwania czuwania wtrąconego. <u>Ocena wpływu leczenia na jakość życia.</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4-6 tygodni leczenia i obserwacji (ogółem).</li> </ul>	2/5
[9] Specchio 2009 (doniesienie konferencyjne), [10] Guido 2007 (doniesienie konferencyjne)	RCT, otwarte, (brak danych o liczbie ośrodków, układzie badania i typie badania <i>superiority/ non-inferiority</i> ), podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana (padaczka ogniskowa kryptogenna). <i>Zrandomizowani N=17</i> grupa badana: lewetyracetam, N=10; grupa kontrolna: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu, N=7. Wiek: $\geq 14$ lat (średnia: 40,0 – 41,9 lat w poszczególnych grupach, zakres: 14 – 42 lat). Średnia liczba napadów padaczkowych w fazie wstępnej badania wyniosła 2,4 napady na miesiąc i była podobna w obu grupach. Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Analizowano populację PP.	Grupa badana: lewetyracetam 1000 mg/dobę, grupa kontrolna: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu 800 mg/dobę, (w 2 podzielonych dawkach). Brak danych o możliwości zwiększenia dawki leków lub ich redukcji.	Subiektywna ocena wpływu leczenia na <u>zdolności poznawcze.</u> <u>Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 dni fazy zwiększania dawki leków,</li> <li>24 tygodni leczenia i obserwacji (ogółem).</li> </ul>	2/5
[11] Ramsay 2007 (doniesienie konferencyjne)	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, (brak danych o układzie badania i typie badania <i>superiority/ non-inferiority</i> ), podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana (napady padaczkowe o początku ogniskowym). <i>Zrandomizowani N=37</i> (brak danych o liczebności poszczególnych grup). Wiek: $\geq 60$ lat (brak danych dotyczących średniej wieku i zakresu). Pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania. Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Analizowano populację PP.	Grupa badana: lewetyracetam 1000 mg/dobę, grupa kontrolna: karbamazepina (brak informacji o sposobie uwalniania leku) 400 mg/dobę, (w 2 podzielonych dawkach). Dopuszczano możliwość redukcji dawki leków.	Kontynuacja udziału w badaniu przez okres 1 roku. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-4 tygodnie fazy zwiększania dawki leków,</li> <li>6 miesięcy leczenia i obserwacji (ogółem).</li> </ul>	3/5

LEWETYRACETAM vs KARBAMAZEPINA						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
<b>[13] Werhahn 2012</b> (donesienie konferencyjne) <b>[14] NCT00438451</b>	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych o typie badania <i>superiority/ non-inferiority</i> ), podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana (napady padaczkowe o początku ogniskowym). <i>Zrandomizowani N=361</i> grupa badana: lewetyracetam N=122 grupa kontrolna I: lamotrygina N=118 Grupa kontrolna II: karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu N=121 Wiek: ≥60 lat (średnia: 70,7-71,8 lat w poszczególnych grupach). Pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania. Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Analizowano populację ITT i PP.	<b>Grupa badana:</b> lewetyracetam 500 - 3000 mg/dobę, <b>grupa kontrolna I:</b> lamotrygina 50 – 300 mg/dobę, grupa kontrolna II: karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu 200 – 1 200 mg/dobę, (w 2 podzielonych dawkach). Dopuszczano możliwość zmiany dawki leków.	Odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu, Czas do rezygnacji z udziału w badaniu, odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w 30. i 58. tygodniu trwania badania, Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, Częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), Proporcja dni wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), Ocena jakości życia, Ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS, Ocena zdolności poznawczych, Profil bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 tygodni zwiększania dawki,</li> <li>51 tygodni fazy podtrzymującej leczenia.</li> </ul>	3/5
<b>Podsumowanie charakterystyki badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy</b>						
<b>[3]-[7] Brodie 2007</b> <b>[20]-[24] Trinka 2012</b> <b>[8] Cho 2011</b> <b>[9]-[10] Specchio 2009</b> <b>[11] Ramsay 2007</b> <b>[13]-[14] Werhahn 2012</b>	<u>Wszystkie badania to badania RCT, podtyp IIA. Badania podwójnie zamaskowane:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], <u>pojedynczo zamaskowane:</u> Cho 2011 [8], <u>otwarte:</u> Trinka 2012 [20]-[24], Specchio 2009 [9]-[10]. <u>Badania wielośrodkowe:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn	<u>U wszystkich pacjentów padaczka została niedawno zdiagnozowana i leczono ją w ramach monoterapii, analizowano populację PP.</u> Pewne <b>różnice dotyczyły rodzaju napadów:</b> Brodie 2007 [3]-[7]: napady padaczkowe częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne, Trinka 2012 [20]-[24]: napady padaczkowe ogniskowe lub pierwotnie uogólnione, Cho 2011 [8]: napady padaczkowe częściowe, Specchio 2009 [9]-[10]: padaczka ogniskowa kryptogenna, Ramsay 2007 [11]: napady padaczkowe o początku ogniskowym, Werhahn 2012 [13]-[14]: napady padaczkowe o początku ogniskowym, <u>wiek pacjentów:</u> Brodie 2007 [3]-[7]: ≥16 lat (średnia: 39,0 – 39,8 lat w poszczególnych grupach), Trinka 2012 [20]-[24]: ≥16 lat (średnia: 35,9 – 44,0 lat w poszczególnych grupach), Cho 2011 [8]: ≥15 lat (średnia: 29,80 – 31,44 lat w poszczególnych grupach, zakres: 15 – 66 lat), Specchio 2009 [9]-[10]: ≥14 lat (średnia: 40,0 – 41,9 lat w poszczególnych grupach, zakres: 14 – 42 lat), Ramsay 2007 [11]: ≥60 lat (brak danych dotyczących średniej wieku i zakresu), Werhahn 2012 [13]-[14]: ≥60 lat (średnia: 70,7-71,8 lat w poszczególnych grupach), <u>liczebności pacjentów w badaniach:</u> Brodie 2007 [3]-[7]: N=579,	<u>We wszystkich badaniach dawka docelowa lewetyracetamu wyniosła 1000 mg/dobę, różnice dotyczyły docelowej dawki karbamazepiny:</u> 400 mg/dobę: Brodie 2007 [3]-[7], Cho 2011 [8], Ramsay 2007 [11], 600 mg/dobę: Trinka 2012 [20]-[24], 800 mg/dobę: Specchio 2009 [9]-[10], 200 – 1200 mg/dobę: Werhahn 2012 [13]-[14]. <u>Dopuszczano możliwość zwiększenia dawki leków lub ich redukcji w badaniach:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], <u>brak danych o takiej możliwości w badaniach:</u> Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10].	<u>Podobne punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Werhahn 2012 [13]-[14],</li> <li>odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24],</li> <li>profil bezpieczeństwa Brodie 2007, Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14],</li> <li>ocena wpływu leczenia na jakość życia Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Werhahn 2012 [13]-[14].</li> </ul> <u>Różne punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy w zależności od dawki leku w badaniu, czas do rezygnacji z udziału w badaniu Brodie 2007 [3]-[7];</li> <li>czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w 6. i 12. miesiącu trwania badania w badaniu</li> </ul>	<u>Czas trwania fazy zwiększania dawki leków był podobny:</u> 2 tygodnie: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], 15 dni: Specchio 2009 [9]-[10], 2-4 tygodnie: Ramsay 2007 [11], <u>brak danych:</u> Cho 2011 [8], 6 tygodni: Werhahn 2012 [13]-[14]. <u>Czas trwania stosowania stałej dawki leków:</u> około 22-24 tygodnie Ramsay 2007 [11], 22 tygodnie Specchio 2009 [9]-[10], 50 tygodni Trinka 2012 [20]-[24], 51 tygodni: Werhahn 2012 [13]-[14], 53 tygodnie Brodie 2007 [3]-[7], <u>brak danych:</u> Cho 2011	Ocena badań w skali Jadad wyniosła 2-5 punktów: 5 punktów Brodie 2007 [3]-[7], 3 punkty: Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], 2 punkty: Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10].

LEWETYRACETAM vs KARBAMAZEPINA						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	<p>2012 [13]-[14], <u>jednośrodkowe</u>: Cho 2011 [8], <u>brak danych</u>: Specchio 2009 [9]-[10]. <u>Badania w układzie równoległym</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Werhahn 2012 [13]-[14], <u>brak danych</u>: Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11]. <u>Badania typu superiority</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], <u>brak danych</u>: Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14].</p> <p>Badania przedstawione w <u>pełnotekstowych publikacjach</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Badania przedstawione jedynie w oparciu o <u>doniesienia konferencyjne</u></p>	<p>Trinka 2012 [20]-[24]: N=1 698, Cho 2011 [8]: N=36, Specchio 2009 [9]-[10]: N=17, Ramsay 2007 [11]: N=37, Werhahn 2012 [13]-[14]: N=361, <u>analizowanej populacji</u>: Brodie 2007 [3]-[7] i Trinka 2012 [20]-[24], Werhahn 2012 [13]-[14]: ITT i PP, Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11]: PP, <u>częstości napadów padaczkowych</u>: Brodie 2007 [3]-[7]: <math>\geq 2</math> napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania oraz <math>\geq 1</math> napad padaczkowy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, Trinka 2012 [20]-[24]: <math>\geq 2</math> napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 2 ostatnich lat przed włączeniem do badania oraz <math>\geq 1</math> napad padaczkowy w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, Cho 2011 [8]: pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania, Specchio 2009 [9]-[10]: średnia liczba napadów padaczkowych w fazie wstępnej badania wyniosła 2,4 napady na miesiąc, Ramsay 2007 [11]: pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania, Werhahn 2012 [13]-[14]: <math>\geq 1</math> napad padaczkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</p>		<p>Trinka 2012 [20]-[24],</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• subiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu, obiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu: czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas trwania snu, czas do wystąpienia fazy REM snu, % czas trwania poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń, czas trwania czuwania wtrąconego w badaniu Cho 2011 [8],</li> <li>• subiektywna ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze pacjentów, odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w badaniu Specchio 2009 [9]-[10],</li> <li>• kontynuacja udziału w badaniu przez okres 1 roku, profil bezpieczeństwa w badaniu Ramsay 2007 [11],</li> <li>• odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), proporcja dni wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS, ocena zdolności poznawczych w badaniu Werhahn 2012 [13]-[14].</li> </ul>	<p>[8].</p> <p>Ogółem czas trwania leczenia i obserwacji w badaniu Cho 2011 [8] wyniósł 4-6 tygodni.</p>	

LEWETYRACETAM vs KARBAMAZEPINA						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	Specchio 2009 [9]-[10] i Ramsay 2007 [11], oraz rejestr badań klinicznych: Werhahn 2012 [13]-[14].					
<p><b>Komentarz i podsumowanie do meta-analizy lewetyracetam vs karbamazepina:</b></p> <p>W pierwszej kolejności rozważono możliwość przeprowadzenia meta-analizy pomiędzy badaniami: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24] i Cho 2011 [8]. Ze względu na fakt, że badania Specchio 2009 [9]-[10] i Ramsay 2007 [11] przedstawiono jedynie w oparciu o doniesienia konferencyjne na wstępie wykluczono je jako badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia meta-analizy, ponieważ brakuje w nich szeregu istotnych informacji oraz uzyskanych wyników. W badaniu Ramsay 2007 [11] brak jest danych dotyczących metodyki tego badania i liczebności poszczególnych grup pacjentów biorących udział w badaniu oraz analizowano w nim inne punkty końcowe względem pozostałych badań, a w badaniu Specchio 2009 [9]-[10] brak jest informacji dotyczących metodyki tego badania, ponadto wykluczono je z powodu różnic dotyczących: liczebności pacjentów włączonych do badania (badanie przeprowadzone na niewielkiej grupie osób), średniej liczby napadów padaczkowych w fazie wstępnej badania, dawkowania karbamazepiny, analizy innych punktów końcowych względem pozostałych badań.</p> <p>W dalszej kolejności wykluczono badanie Cho 2011 [8] m.in. ze względu na: różnice w metodyce badania, liczebność pacjentów włączonych do badania (badanie przeprowadzone na niewielkiej grupie osób), analizę innych punktów końcowych względem pozostałych badań, okres leczenia i obserwacji, który trwał zaledwie 4-6 tygodni. Wykluczono również badanie Werhahn 2012 [13]-[14] ze względu na: wiek uwzględnionej w badaniu populacji chorych (starsi pacjenci w wieku ≥60 lat), przedstawienie wyników badania jedynie w formie doniesienia konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych ponadto, w badaniu stosowano leki w dawkach dostosowanych do potrzeb pacjentów.</p> <p>Na tej podstawie do dalszych rozważań o możliwości przeprowadzenia meta-analizy uwzględniono badania Brodie 2007 [3]-[7] i Trinka 2012 [20]-[24]. Ostatecznie <b>w opinii analityków przeprowadzenie meta-analizy wyników badań Brodie 2007 [3]-[7] i Trinka 2012 [20]-[24] jest niemożliwe</b> ze względu na różnice dotyczące: metodyki badań, typu badań (<i>non-inferiority vs superiority</i>), częstości napadów padaczkowych, dawkowania karbamazepiny w grupach kontrolnych obu badań oraz ich wiarygodności ocenionej na podstawie skali Jadad.</p>						

### **Lewetyracetam vs kwas walproinowy – potencjalna możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego**

W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych (RCTs) [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam z karbamazepiną oraz 1 randomizowane badanie kliniczne [25]-[27], w którym bezpośrednio porównywano kwas walproinowy z karbamazepiną w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań RCT, które potencjalnie nadają się do przeprowadzenia porównania pośredniego.



**Tabela 50. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania lewetyracetamu lub kwasu walproinowego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do karbamazepiny [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24] i [25]-[27].**

LEWETYRACETAM vs KWAS WALPROINOWY						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
KWAS WALPROINOWY vs KARBAMAZEPINA						
[25] Czapiński 1997 [26] Czapiński 1997 [27] Czapiński 1997 (doniesienia konferencyjne)	RCT, podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana (napady padaczkowe częściowe). <i>Zrandomizowani N=120</i> grupa I: karbamazepina o standardowym uwalnianiu, N=30, grupa II: kwas walproinowy, N=30, grupa III: fenytoina, N=30, grupa IV: fenobarbital, N=30. Wiek: 16-40 lat (brak danych dotyczących średniej wieku). Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Brak danych dotyczących częstości napadów padaczkowych przed rozpoczęciem badania. Analizowana populacja ITT.	Grupa I: karbamazepina o standardowym uwalnianiu, 400 mg/dobę, grupa II: kwas walproinowy, 600 mg/dobę, grupa III: fenytoina, 200 mg/dobę, grupa IV: fenobarbital, 100 mg/dobę. Dopuszczano możliwość zwiększenia dawki leków.	Brak napadów padaczkowych (remisja). Profil bezpieczeństwa.	• 36 miesięcy leczenia i obserwacji.	2/5
Podsumowanie charakterystyki badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego LEWETYRACETAM vs KWAS WALPROINOWY						
[3]-[7] Brodie 2007 [20]-[24] Trinka 2012 [8] Cho 2011 [9]-[10] Specchio 2009 [11] Ramsay 2007 [13]-[14] Werhahn 2012 vs [25]-[27] Czapiński 1997	<u>Wszystkie badania to badania RCT, podtyp IIA. Badania podwójnie zamaskowane:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], <u>pojedynczo zamaskowane:</u> Cho 2011 [8], <u>otwarte:</u> Trinka 2012 [20]-[24], Specchio 2009 [9]-[10], <u>brak danych:</u> Czapiński 1997 [25]-[27]. <u>Badania wielośrodkowe:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14],	<u>U wszystkich pacjentów padaczka została niedawno zdiagnozowana i leczono ją w ramach monoterapii.</u> Pewne <b>różnice dotyczyły rodzaju napadów:</b> Brodie 2007 [3]-[7]: napady padaczkowe częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne, Trinka 2012 [20]-[24]: napady padaczkowe ogniskowe lub pierwotnie uogólnione, Cho 2011 [8]: napady padaczkowe częściowe, Specchio 2009 [9]-[10]: padaczka ogniskowa kryptogenna, Ramsay 2007 [11]: napady padaczkowe o początku ogniskowym, Werhahn 2012 [13]-[14]: napady padaczkowe o początku ogniskowym, Czapiński 1997 [25]-[27]: napady padaczkowe częściowe, <u>wiek pacjentów:</u> Brodie 2007 [3]-[7]: ≥16 lat (średnia: 39,0 – 39,8 lat w poszczególnych grupach), Trinka 2012 [20]-[24]: ≥16 lat (średnia: 35,9 – 44,0 lat w poszczególnych grupach), Cho 2011 [8]: ≥15 lat (średnia: 29,80 – 31,44 lat w poszczególnych grupach, zakres: 15 – 66 lat), Specchio 2009 [9]-[10]: ≥14 lat (średnia: 40,0 – 41,9 lat w poszczególnych grupach, zakres: 14 – 42 lat), Ramsay 2007 [11]: ≥60 lat (brak danych dotyczących średniej wieku i zakresu), Werhahn 2012 [13]-[14]: ≥60 lat (średnia: 70,7-71,8 lat w poszczególnych grupach), 16-40 lat (brak danych dotyczących średniej wieku) Czapiński 1997 [25]-[27], <u>liczebności pacjentów w badaniach:</u> Brodie 2007 [3]-[7]: N=579,	<b>Różnice dotyczyły docelowej dawki karbamazepiny:</b> 400 mg/dobę: Brodie 2007 [3]-[7], Cho 2011 [8], Ramsay 2007 [11], Czapiński 1997 [25]-[27], 600 mg/dobę: Trinka 2012 [20]-[24], 800 mg/dobę: Specchio 2009 [9]-[10], 200 – 1200 mg/dobę Werhahn 2012 [13]-[14], <b>400 mg/dobę</b> <u>Dopuszczano możliwość zwiększenia dawki leków lub ich redukcji w badaniach:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], Czapiński 1997 [25]-[27], <u>brak danych o takiej możliwości w badaniach:</u> Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10]. <u>Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu:</u> [3]-[7] Brodie 2007 [20]-[24] Trinka 2012	<u>Podobne punkty końcowe:</u> • odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Werhahn 2012 [13]-[14], Czapiński 1997 [25]-[27], • odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], • profil bezpieczeństwa Brodie 2007, Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012, Czapiński 1997 [25]-[27], • ocena wpływu leczenia na jakość życia Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Werhahn 2012 [13]-[14]. <b>Różne punkty końcowe:</b> • odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy w zależności od dawki leku w badaniu, czas do rezygnacji z udziału w badaniu Brodie 2007 [3]-[7]; • czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w 6. i 12. miesiącu trwania badania w badaniu Trinka 2012 [20]-[24], • subiektywna ocena wpływu leczenia	<u>Czas trwania fazy zwiększania dawki leków był podobny:</u> <u>2 tygodnie:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], <u>15 dni:</u> Specchio 2009 [9]-[10], <u>2-4 tygodnie:</u> Ramsay 2007 [11], <u>brak danych:</u> Cho 2011 [8], <u>6 tygodni:</u> Werhahn 2012 [13]-[14]. <u>Czas trwania stosowania stałej dawki leków:</u> <u>około 22-24 tygodnie</u> Ramsay 2007 [11], <u>22 tygodnie</u> Specchio 2009 [9]-[10], <u>50 tygodni</u> Trinka 2012 [20]-[24], <u>51 tygodni:</u> Werhahn 2012 [13]-[14], <u>53 tygodnie</u> Brodie 2007 [3]-[7], <u>36 miesięcy:</u> Czapiński 1997 [25]-[27] <u>brak danych:</u> Cho 2011 [8].	Ocena badań w skali Jadad wyniosła 2-5 punktów: 5 punktów Brodie 2007 [3]-[7], 3 punkty: Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], 2 punkty: Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10], Czapiński 1997 [25]-[27].



LEWETYRACETAM vs KWAS WALPROINOWY						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	<p><u>jednoośrodkowe:</u> Cho 2011 [8], <u>brak danych:</u> Specchio 2009 [9]-[10], Czapiński 1997 [25]-[27]. <u>Badania w układzie równoległym:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Werhahn 2012 [13]-[14], <u>brak danych:</u> Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11], Czapiński 1997 [25]-[27]. <u>Badania typu superiority:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], <u>brak danych:</u> Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], Czapiński 1997 [25]-[27]. Badania przedstawione w <u>pełnotekstowych publikacjach:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Badania przedstawione jedynie w oparciu o <u>donesienia</u></p>	<p>Trinka 2012 [20]-[24]: N=1 698, Cho 2011 [8]: N=36, Specchio 2009 [9]-[10]: N=17, Ramsay 2007 [11]: N=37, Werhahn 2012 [13]-[14]: N=361, Czapiński 1997 [25]-[27]: N=120 <u>analizowanej populacji:</u> Brodie 2007 [3]-[7] i Trinka 2012 [20]-[24], Werhahn 2012 [13]-[14]: ITT i PP, Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11]: PP, Czapiński 1997 [25]-[27]: ITT, <u>częstości napadów padaczkowych:</u> Brodie 2007 [3]-[7]: ≥2 napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania oraz ≥1 napad padaczkowy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, Trinka 2012 [20]-[24]: ≥2 napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 2 ostatnich lat przed włączeniem do badania oraz ≥1 napad padaczkowy w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, Cho 2011 [8]: pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania, Specchio 2009 [9]-[10]: średnia liczba napadów padaczkowych w fazie wstępnej badania wyniosła 2,4 napady na miesiąc, Ramsay 2007 [11]: pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania, Werhahn 2012: ≥1 napad padaczkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, brak danych Czapiński 1997 [25]-[27].</p>	<p>[8] Cho 2011 [9]-[10] Specchio 2009, Werhahn 2012 [13]-[14], <u>o standardowym uwalnianiu:</u> Czapiński 1997 [25]-[27], <u>brak danych:</u> [11] Ramsay 2007.</p>	<p>na jakość snu, obiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu: czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas trwania snu, czas do wystąpienia fazy REM snu, % czas trwania poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń, czas trwania czuwania wtrąconego w badaniu Cho 2011 [8],</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• subiektywna ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze pacjentów, odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w badaniu Specchio 2009 [9]-[10],</li> <li>• kontynuacja udziału w badaniu przez okres 1 roku, profil bezpieczeństwa w badaniu Ramsay 2007 [11],</li> <li>• odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu, czas do rezygnacji z udziału w badaniu, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), proporcja dni wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS, ocena zdolności poznawczych w badaniu Werhahn 2012 [13]-[14].</li> </ul>	<p>Ogółem czas trwania leczenia i obserwacji w badaniu Cho 2011 [8] wyniósł 4-6 tygodni.</p>	

LEWETYRACETAM vs KWAS WALPROINOWY						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	konferencyjne Specchio 2009 [9]- [10] i Ramsay 2007 [11], Czapiński 1997 [25]-[27], oraz rejestr badań klinicznych: Werhahn 2012 [13]-[14].					
<p><b>Komentarz i podsumowanie do porównania pośredniego lewetyracetam vs kwas walproinowy (poprzez karbamazepinę):</b> Ze względu na opublikowanie wyników badania Czapiński 1997 [25]-[27] jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, w których brakuje wielu istotnych informacji dotyczących metodyki badania, charakterystyki populacji pacjentów, analizowanych punktów końcowych i ich definicji, czasu trwania poszczególnych faz badania oraz uzyskanych wyników oraz stosowanie karbamazepiny o standardowym uwalnianiu, <b>nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między lewetyracetamem i kwasem walproinowym poprzez karbamazepinę, ponieważ w pozostałych badaniach</b> ([3]-[7] Brodie 200, [20]-[24] Trinka 2012, [8] Cho 2011, [9]-[10] Specchio 2009, Werhahn 2012 [13]-[14] lub brak danych o sposobie uwalniania leku [11] Ramsay 2007) stosowano karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu.</p>						

### Lewetyracetam vs kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu – potencjalna możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego

W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam z karbamazepiną oraz 2 randomizowane badania kliniczne [28]-[29], [30], w których bezpośrednio porównywano kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu względem karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań RCT, które potencjalnie nadają się do przeprowadzenia porównania pośredniego.

**Tabela 51. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lewetyracetamu lub kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do karbamazepiny [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24], [28]-[29], [30].**

LEWETYRACETAM vs KWAS WALPROINOWY W POŁĄCZENIU Z WALPROINIANEM SODU						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
<b>KWAS WALPROINOWY W POŁĄCZENIU Z WALPROINIANEM SODU vs KARBAMAZEPINA</b>						
[28] Czapiński 1996 [29] Czapiński 1996 (doniesienia konferencyjne)	RCT, otwarte, jednośrodkowe, w układzie równoległym, superiority, podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana (napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia). Zrandomizowani N=60 grupa I: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu, N=30, grupa II: kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu, N=30.	Grupa I: karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu 400 mg/dobę, Grupa II: kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu 600	Brak napadów padaczkowych w ciągu 12 i 24 miesięcy (remisja). Profil bezpieczeństwa.	• 3 lata leczenia i obserwacji.	2/5

LEWETYRACETAM vs KWAS WALPROINOWY W POŁĄCZENIU Z WALPROINIANEM SODU						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		Wiek: 18-50 lat (średnia: 24 lata). Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Brak danych dotyczących częstości napadów padaczkowych przed rozpoczęciem badania. Analizowana populacja ITT.	mg/dobę (w 2 podzielonych dawkach). Dopuszczano możliwość zwiększenia dawki leków.			
[30] Loiseau 1993 (donesienia konferencyjne)	RCT, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana lub pacjenci wcześniej leczeni (napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia). <i>Zrandomizowani N=153</i> <u>grupa I:</u> karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu, N=30, <u>grupa II:</u> kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu, N=30. Wiek: 10-70 lat (brak danych dotyczących średniej wieku). ≥2 napady padaczkowe częściowe (proste lub złożone) z lub bez wtórnego uogólnienia występujące w ciągu 3 ostatnich miesięcy przed włączeniem do badania. Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Brak danych dotyczących częstości napadów padaczkowych przed rozpoczęciem badania. Analizowana populacja PP.	<u>Grupa I:</u> karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu 20-40 mg/kg/dobę, <u>Grupa II:</u> kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu 30-60 mg/kg/dobę (w 2 podzielonych dawkach) – brak danych w jakiej postaci podawano lek i jaką drogą. Dopuszczano możliwość zwiększenia dawki leków.	<u>Częstość napadów padaczkowych.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	• 1 rok leczenia i obserwacji.	2/5
<b>Podsumowanie charakterystyki badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy (badania: [28]-[29] Czapiński 1997 oraz [30] Loiseau 1993) i lub porównania pośredniego (badania: [20]-[24] Trinka 2012, [3]-[7] Brodie 2000, [8] Cho 2011, [9]-[10] Specchio 2009, [13]-[14] Werhahn 2012 lub brak danych o sposobie uwalniania leku [11] Ramsay 2007 vs [28]-[29] Czapiński 1997 oraz [30] Loiseau 1993)</b>						
[3]-[7] Brodie 2007 [20]-[24] Trinka 2012 [8] Cho 2011 [9]-[10] Specchio 2009 [11] Ramsay 2007 [13]-[14] Werhahn 2012 vs [28]-[29] Czapiński 1997, [30] Loiseau 1993	<u>Wszystkie badania to badania RCT, podtyp IIA.</u> <u>Badania podwójnie zamaskowane:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], <u>pojedynczo zamaskowane:</u> Cho 2011 [8], <u>otwarte:</u> Trinka 2012 [20]-[24], Specchio 2009 [9]-[10], [28]-[29] Czapiński 1997, [30] Loiseau 1993. <u>Badania wieloośrodkowe:</u> Brodie 2007 [3]-[7],	<u>U wszystkich pacjentów padaczka została niedawno zdiagnozowana i leczono ją w ramach monoterapii, analizowano populację PP.</u> Pewne <b>różnice dotyczyły rodzaju napadów:</b> Brodie 2007 [3]-[7]: napady padaczkowe częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne, Trinka 2012 [20]-[24]: napady padaczkowe ogniskowe lub pierwotnie uogólnione, Cho 2011 [8]: napady padaczkowe częściowe, Specchio 2009 [9]-[10]: padaczka ogniskowa kryptogenna, Ramsay 2007 [11]: napady padaczkowe o początku ogniskowym, Werhahn 2012 [13]-[14]: napady padaczkowe o początku ogniskowym, [28]-[29] Czapiński 1997, [30] Loiseau 1993: napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia, <u>wcześniejszego leczenia (części populacji):</u> Loiseau 1993 [30], <u>braku wcześniejszego leczenia:</u> [3]-[7] Brodie 2000, Trinka 2012 [20]-[24], [8] Cho 2011, [9]-[10] Specchio 2009, [11] Ramsay 2007, Werhahn 2012 [13]-[14], Czapiński 1996 [28]-[29], <u>wieku pacjentów:</u> Brodie 2007 [3]-[7]: ≥16 lat (średnia: 39,0 – 39,8 lat w poszczególnych grupach),	<b>Różnice dotyczyły docelowej dawki karbamazepiny:</b> 400 mg/dobę: Brodie 2007 [3]-[7], Cho 2011 [8], Ramsay 2007 [11], Czapiński 1996 [28]-[29], 600 mg/dobę: Trinka 2012 [20]-[24], 800 mg/dobę: Specchio 2009 [9]-[10], 200 – 1200 mg/dobę Werhahn 2012 [13]-[14], <u>20-40 mg/kg/dobę</u> Loiseau 1993 [30], oraz <u>dawki kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu:</u> <u>600 mg/dobę</u> Czapiński 1996 [28]-[29], <u>30-60 mg/kg/dobę</u> (brak danych w jakiej	<u>Podobne punkty końcowe:</u> • odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Werhahn 2012 [13]-[14], Czapiński 1996 [28]-[29], • odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], • profil bezpieczeństwa Brodie 2007, Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], Czapiński 1996 [28]-[29], Loiseau 1993 [30], • ocena wpływu leczenia na jakość życia Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Werhahn 2012 [13]-[14]. <b>Różne punkty końcowe:</b> • odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy w zależności od dawki leku w badaniu, czas do rezygnacji z udziału w badaniu Brodie 2007 [3]-[7];	<u>Czas trwania fazy zwiększania dawki leków był podobny:</u> <u>2 tygodnie:</u> Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], <u>15 dni:</u> Specchio 2009 [9]-[10], <u>2-4 tygodnie:</u> Ramsay 2007 [11], <u>6 tygodni:</u> Werhahn 2012 [13]-[14], <u>brak danych:</u> Cho 2011 [8], Czapiński 1996 [28]-[29], Loiseau 1993 [30]. <u>Czas trwania stosowania stałej dawki leków:</u> <u>około 22-24 tygodnie</u> Ramsay 2007 [11], <u>22 tygodnie</u> Specchio 2009 [9]-[10], <u>50 tygodni</u> Trinka 2012 [20]-[24],	Ocena badań w skali Jadad wyniosła 2-5 punktów: <u>5 punktów</u> Brodie 2007 [3]-[7], <u>3 punkty:</u> Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], <u>2 punkty:</u> Cho 2011 [8],

LEWETYRACETAM vs KWAS WALPROINOWY W POŁĄCZENIU Z WALPROINIANEM SODU						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	<p>Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], Loiseau 1993 [30], <u>jednośrodkowe</u>: Cho 2011 [8], Czapiński 1996 [28]-[29], <u>brak danych</u>: Specchio 2009 [9]-[10].</p> <p><u>Badania w układzie równoległym</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Werhahn 2012 [13]-[14], Czapiński 1996 [28]-[29], Loiseau 1993 [30], <u>brak danych</u>: Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11].</p> <p><u>Badania typu superiority</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Czapiński 1996 [28]-[29], <u>brak danych</u>: Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14].</p> <p>Badania przedstawione w <u>pełnotekstowych publikacjach</u>:</p>	<p>Trinka 2012 [20]-[24]: ≥16 lat (średnia: 35,9 – 44,0 lat w poszczególnych grupach), Cho 2011 [8]: ≥15 lat (średnia: 29,80 – 31,44 lat w poszczególnych grupach, zakres: 15 – 66 lat), Specchio 2009 [9]-[10]: ≥14 lat (średnia: 40,0 – 41,9 lat w poszczególnych grupach, zakres: 14 – 42 lat), Ramsay 2007 [11]: ≥60 lat (brak danych dotyczących średniej wieku i zakresu), Werhahn 2012 [13]-[14]: ≥60 lat (średnia: 70,7-71,8 lat w poszczególnych grupach), 18-50 lat (średnia: 24 lata) Czapiński 1996 [28]-[29], 10-70 lat (brak danych dotyczących średniej wieku) Loiseau 1993 [30], <u>liczebności pacjentów w badaniach</u>: Brodie 2007 [3]-[7]: N=579, Trinka 2012 [20]-[24]: N=1 698, Cho 2011 [8]: N=36, Specchio 2009 [9]-[10]: N=17, Ramsay 2007 [11]: N=37, Werhahn 2012 [13]-[14]: N=361, Czapiński 1996 [28]-[29] N=60, Loiseau 1993 [30] N=60, <u>analizowanej populacji</u>: Brodie 2007 [3]-[7] i Trinka 2012 [20]-[24], Werhahn 2012: ITT i PP, Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11], Loiseau 1993 [30]: PP, Czapiński 1996 [28]-[29]: ITT, <u>częstości napadów padaczkowych</u>: Brodie 2007 [3]-[7]: ≥2 napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania oraz ≥1 napad padaczkowy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, Trinka 2012 [20]-[24]: ≥2 napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 2 ostatnich lat przed włączeniem do badania oraz ≥1 napad padaczkowy w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, Cho 2011 [8]: pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania, Specchio 2009 [9]-[10]: średnia liczba napadów padaczkowych w fazie wstępnej badania wyniosła 2,4 napady na miesiąc, Ramsay 2007 [11]: pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania, Werhahn 2012 [13]-[14]: ≥1 napad padaczkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, brak danych Czapiński 1996 [28]-[29], Loiseau 1993 [30].</p>	<p>postaci podawano lek i jaką drogą) Loiseau 1993 [30].</p> <p><u>Dopuszczano możliwość zwiększenia dawki leków lub ich redukcji w badaniach</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], [28]-[29] Czapiński 1997, [30] Loiseau 1993, <u>brak danych o takiej możliwości w badaniach</u>: Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w 6. i 12. miesiącu trwania badania w badaniu Trinka 2012 [20]-[24],</li> <li>• subiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu, obiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu: czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas trwania snu, czas do wystąpienia fazy REM snu, % czas trwania poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń, czas trwania czuwania wtrąconego w badaniu Cho 2011 [8],</li> <li>• subiektywna ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze pacjentów, odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w badaniu Specchio 2009 [9]-[10],</li> <li>• kontynuacja udziału w badaniu przez okres 1 roku, profil bezpieczeństwa w badaniu Ramsay 2007 [11],</li> <li>• odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu, czas do rezygnacji z udziału w badaniu, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), proporcja dni wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS, ocena zdolności poznawczych w badaniu Werhahn 2012 [13]-[14],</li> <li>• częstość napadów padaczkowych w badaniu Loiseau 1993 [30].</li> </ul>	<p><u>51 tygodni</u>: Werhahn 2012 [13]-[14], <u>53 tygodnie</u> Brodie 2007 [3]-[7], <u>1 rok</u>: Loiseau 1993 [30], <u>3 lata</u>: Czapiński 1996 [28]-[29], <u>brak danych</u>: Cho 2011 [8].</p> <p>Ogółem czas trwania leczenia i obserwacji w badaniu Cho 2011 [8] wyniósł 4-6 tygodni.</p>	<p>Specchio 2009 [9]-[10], Czapiński 1996 [28]-[29], Loiseau 1993 [30].</p>

LEWETYRACETAM vs KWAS WALPROINOWY W POŁĄCZENIU Z WALPROINIANEM SODU						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	Brodie 2007 [3]-[7], Trinkka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Badania przedstawione jedynie w oparciu o doniesienia konferencyjne Specchio 2009 [9]-[10] i Ramsay 2007 [11], oraz rejestr badań klinicznych: Werhahn 2012 [13]-[14].					
<p><b>Komentarz i podsumowanie do porównania pośredniego lewetyracetam vs kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (poprzez karbamazepinę):</b>  <b>Przeprowadzenie porównania pośredniego między lewetyracetamem i kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu było niemożliwe ze względu na istotną heterogeniczność uwzględnionych badań.</b></p> <p>Badanie Loiseau 1993 [30] (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu vs karbamazepina) oraz w badaniach [9]-[10] Specchio 2009 i [11] Ramsay 2007 (lewetyracetam vs karbamazepina) opisano jedynie w oparciu o doniesienie konferencyjne, w którym brakuje wielu istotnych informacji dotyczących metodyki badania, charakterystyki populacji pacjentów, analizowanych punktów końcowych i ich definicji, czasu trwania poszczególnych faz badania, oraz uzyskanych wyników, dlatego badania te wykluczono z porównania pośredniego.</p> <p>W dalszej kolejności wykluczono badanie Cho 2011 [8] m.in. ze względu na: różnice w metodyce badania, liczebność pacjentów włączonych do badania (badanie przeprowadzone na niewielkiej grupie osób), analizę innych punktów końcowych względem pozostałych badań, okres leczenia i obserwacji, który trwał zaledwie 4-6 tygodni. Wykluczono również badanie Werhahn 2012 [13]-[14] ze względu na: wiek uwzględnionej w badaniu populacji chorych (starsi pacjenci w wieku ≥60 lat), przedstawienie wyników badania jedynie w formie doniesienia konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych ponadto, w badaniu stosowano leki w dawkach dostosowanych do potrzeb pacjentów.</p> <p>Badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego to Brodie 2007 [3]-[7], Trinkka 2012 [20]-[24] i Czapiński 1996 [28]-[29]. Zidentyfikowano jednak znaczące różnice występują również między nimi, które dotyczyły:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sposobu uwalniania karbamazepiny: standardowo w badaniu Czapiński 1996 [28]-[29] vs w sposób kontrolowany (przedłużony) w badaniach Brodie 2007 [3]-[7], Trinkka 2012 [20]-[24],</li> <li>• zastosowanej dawki karbamazepiny: 600 mg/dobę w badaniu Trinkka 2012 [20]-[24] vs 400 mg/dobę w badaniu Czapiński 1996 [28]-[29] i Brodie 2007 [3]-[7], co wyklucza badanie Trinkka 2012 [20]-[24] z porównania pośredniego,</li> <li>• czasu trwania leczenia i obserwacji: 53 tygodnie w badaniu Brodie 2007 [3]-[7] vs 3 lata w badaniu Czapiński 1996 [28]-[29],</li> <li>• liczebności pacjentów: &gt;100 pacjentów w ramieniu w badaniu Brodie 2007 [3]-[7] vs &lt;100 pacjentów w ramieniu w badaniu Czapiński 1996 [28]-[29],</li> </ul> <p>oraz potencjalnych różnic w nasileniu choroby: ≥2 napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania oraz ≥1 napad padaczkowy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania w badaniu Brodie 2007 [3]-[7] vs brak danych Czapiński 1996 [28]-[29].</p> <p>Powyższe różnice między badaniami w opinii Analityków wykluczają możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.</p>						

### **Lewetyracetam vs walproinian sodu – potencjalna możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego**

W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24], w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam z karbamazepiną oraz 1 randomizowane badanie kliniczne [31], w którym bezpośrednio porównywano walproinian sodu względem karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań RCT, które potencjalnie nadają się do przeprowadzenia

porównania pośredniego.

**Tabela 52. Charakterystyka ramdomizowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania lewetyracetamu lub walproinianu sodu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do karbamazepiny [3]-[7], [8], [9]-[10], [11], [13]-[14], [20]-[24], [31].**

LEWETYRACETAM vs WALPROINIAN SODU						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
WALPROINIAN SODU vs KARBAMAZEPINA						
[31] Mattson 1992	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, brak danych jakiego typu superiority czy non-inferiority, podtyp IIA.	Padaczka nowo zdiagnozowana (napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia). Zrandomizowani N=480 Napady uogólnione N=274 Napady częściowe N=206 grupa I: karbamazepina o standardowym uwalnianiu, N=100, grupa II: walproinian sodu o standardowym uwalnianiu, N=106, Wiek: 18-70 lat (średnia: 47 lat). Brak dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Brak danych dotyczących częstości napadów padaczkowych przed rozpoczęciem badania. Analizowana populacja ITT.	Grupa I: karbamazepina o standardowym uwalnianiu 722 mg/dobę (SD: 230 mg/dobę) – średnia roczna dawka, Grupa II: walproinian sodu o standardowym uwalnianiu 2 099 mg/dobę (SD: 824 mg/dobę) – średnia roczna dawka (w 2 podzielonych dawkach). Dopuszczano możliwość zmiany dawki leków.	Średnia liczba napadów padaczkowych. Odsetek napadów padaczkowych na miesiąc. Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (brak napadów). Nasilenie napadów padaczkowych. Czas do wystąpienie pierwszego napadu padaczkowego. Profil bezpieczeństwa.	• 2 lata leczenia i obserwacji.	3/5
Podsumowanie charakterystyki badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego LEWETYRACETAM vs WALPROINIAN SODU						
[3]-[7] Brodie 2007 [20]-[24] Trinka 2012 [8] Cho 2011 [9]-[10] Specchio 2009 [11] Ramsay 2007 [13]-[14] Werhahn 2012 vs [31] Mattson 1992	Wszystkie badania to badania RCT, podtyp IIA. Badania podwójnie zamaskowane: Brodie 2007 [3]-[7], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], Mattson 1992 [31], pojedynczo zamaskowane: Cho 2011 [8], otwarte: Trinka 2012 [20]-[24], Specchio 2009 [9]-[10]. Badania wieloośrodkowe: Brodie 2007 [3]-[7],	U wszystkich pacjentów padaczka została niedawno zdiagnozowana i leczono ją w ramach monoterapii, analizowano populację PP. Pewne różnice dotyczyły rodzaju napadów: Brodie 2007 [3]-[7]: napady padaczkowe częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne, Trinka 2012 [20]-[24]: napady padaczkowe ogniskowe lub pierwotnie uogólnione, Cho 2011 [8]: napady padaczkowe częściowe, Specchio 2009 [9]-[10]: padaczka ogniskowa kryptogenna, Ramsay 2007 [11]: napady padaczkowe o początku ogniskowym, Werhahn 2012 [13]-[14]: napady padaczkowe o początku ogniskowym, Mattson 1992 [31]: napady padaczkowe częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne, wieku pacjentów: Brodie 2007 [3]-[7]: ≥16 lat (średnia: 39,0 – 39,8 lat w poszczególnych grupach), Trinka 2012 [20]-[24]: ≥16 lat (średnia: 35,9 – 44,0 lat w poszczególnych grupach), Cho 2011 [8]: ≥15 lat (średnia: 29,80 – 31,44 lat w poszczególnych grupach, zakres: 15 – 66 lat), Specchio 2009 [9]-[10]: ≥14 lat (średnia: 40,0 – 41,9 lat w	Różnice dotyczyły: sposobu uwalniania karbamazepiny: standardowy: Mattson 1992 [31], przedłużony: Brodie 2007 [3]-[7], Cho 2011 [8], Trinka 2012 [20]-[24], Specchio 2009 [9]-[10], Werhahn 2012 [13]-[14], brak danych: Ramsay 2007 [11], docelowej dawki karbamazepiny: 400 mg/dobę: Brodie 2007 [3]-[7], Cho 2011 [8], Ramsay 2007 [11], 600 mg/dobę: Trinka 2012 [20]-[24], 800 mg/dobę: Specchio 2009 [9]-[10], 200 – 1200 mg/dobę Werhahn 2012 [13]-[14],	Podobne punkty końcowe: • odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Werhahn 2012 [13]-[14], Mattson 1992 [31], • odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], • profil bezpieczeństwa Brodie 2007, Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], • ocena wpływu leczenia na jakość życia Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Werhahn 2012 [13]-[14], Mattson 1992 [31]. Różne punkty końcowe: • odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy w zależności od dawki leku w badaniu, czas do rezygnacji z udziału w badaniu Brodie 2007 [3]-[7];	Czas trwania fazy zwiększania dawki leków był podobny: 2 tygodnie: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], 15 dni: Specchio 2009 [9]-[10], 2-4 tygodnie: Ramsay 2007 [11], 6 tygodni: Werhahn 2012 [13]-[14], brak danych: Cho 2011 [8], Mattson 1992 [31]. Czas trwania stosowania stałej dawki leków: około 22-24 tygodnie Ramsay 2007 [11], 22 tygodnie Specchio 2009 [9]-[10], 50 tygodni Trinka 2012 [20]-[24],	Ocena badań w skali Jadad wyniosła 2-5 punktów: 5 punktów Brodie 2007 [3]-[7], 3 punkty: Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], Mattson 1992 [31]



LEWETYRACETAM vs WALPROINIAN SODU						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	<p>Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], Mattson 1992 [31], <u>jednoośrodkowe</u>: Cho 2011 [8], <u>brak danych</u>: Specchio 2009 [9]-[10].</p> <p><u>Badania w układzie równoległym</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Werhahn 2012 [13]-[14], Mattson 1992 [31], <u>brak danych</u>: Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11].</p> <p><u>Badania typu superiority</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], <u>brak danych</u>: Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], Mattson 1992 [31].</p> <p>Badania przedstawione w <u>pełnotekstowych publikacjach</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Cho 2011 [8], Mattson 1992 [31].</p>	<p>poszczególnych grupach, zakres: 14 – 42 lat), Ramsay 2007 [11]: ≥60 lat (brak danych dotyczących średniej wieku i zakresu), Werhahn 2012 [13]-[14]: ≥60 lat (średnia: 70,7-71,8 lat w poszczególnych grupach), Mattson 1992 [31]: 18-70 lat (średnia: 47 lat), <u>liczebności pacjentów w badaniach</u>: Brodie 2007 [3]-[7]: N=579, Trinka 2012 [20]-[24]: N=1 698, Cho 2011 [8]: N=36, Specchio 2009 [9]-[10]: N=17, Ramsay 2007 [11]: N=37, Werhahn 2012 [13]-[14]: N=361, Mattson 1992 [31]: N=206, <u>analizowanej populacji</u>: Brodie 2007 [3]-[7] i Trinka 2012 [20]-[24], Werhahn 2012 [13]-[14]: ITT i PP, Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10], Ramsay 2007 [11], Mattson 1992 [31]: PP, <u>częstości napadów padaczkowych</u>: Brodie 2007 [3]-[7]: ≥2 napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania oraz ≥1 napad padaczkowy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, Trinka 2012 [20]-[24]: ≥2 napady padaczkowe występujące w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 2 ostatnich lat przed włączeniem do badania oraz ≥1 napad padaczkowy w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, Cho 2011 [8]: pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania, Specchio 2009 [9]-[10]: średnia liczba napadów padaczkowych w fazie wstępnej badania wyniosła 2,4 napady na miesiąc, Ramsay 2007 [11]: pierwszy napad padaczkowy w ciągu 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania, Werhahn 2012: ≥1 napad padaczkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, Mattson 1992 [31]: brak danych.</p>	<p>722 mg/dobę (SD: 230 mg/dobę) – średnia roczna dawka Mattson 1992 [31].</p> <p><u>Dopuszczano możliwość zwiększenia dawki leków lub ich redukcji w badaniach</u>: Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24], Ramsay 2007 [11], Werhahn 2012 [13]-[14], Mattson 1992 [31], <u>brak danych o takiej możliwości w badaniach</u>: Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w 6. i 12. miesiącu trwania badania w badaniu Trinka 2012 [20]-[24],</li> <li>• subiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu, obiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu: czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas trwania snu, czas do wystąpienia fazy REM snu, % czas trwania poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń, czas trwania czuwania wtrąconego w badaniu Cho 2011 [8],</li> <li>• subiektywna ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze pacjentów, odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w badaniu Specchio 2009 [9]-[10],</li> <li>• kontynuacja udziału w badaniu przez okres 1 roku, profil bezpieczeństwa w badaniu Ramsay 2007 [11],</li> <li>• odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu, czas do rezygnacji z udziału w badaniu, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), proporcja dni wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień), ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS, ocena zdolności poznawczych w badaniu Werhahn 2012 [13]-[14],</li> <li>• średnia liczba napadów padaczkowych, odsetek napadów padaczkowych na miesiąc, nasilenie napadów padaczkowych, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego_Mattson 1992 [31].</li> </ul>	<p><u>51 tygodni</u>: Werhahn 2012 [13]-[14], <u>53 tygodnie</u> Brodie 2007 [3]-[7], <u>2 lata</u>: Mattson 1992 [31], <u>brak danych</u>: Cho 2011 [8].</p> <p>Ogółem czas trwania leczenia i obserwacji w badaniu Cho 2011 [8] wyniósł 4-6 tygodni.</p>	<p><u>2 punkty</u>: Cho 2011 [8], Specchio 2009 [9]-[10].</p>



LEWETYRACETAM vs WALPROINIAN SODU						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	Badania przedstawione jedynie w oparciu o <u>doniesienia konferencyjne</u> Specchio 2009 [9]-[10] i Ramsay 2007 [11], <u>oraz rejestr badań klinicznych</u> : Werhahn 2012 [13]-[14].					
<p><b>Komentarz i podsumowanie do porównania pośredniego lewetyracetam vs walproinian sodu (poprzez karbamazepinę):</b></p> <p><b>Przeporowadzenie porównania pośredniego między lewetyracetamem i walproinianem sodu było niemożliwe ze względu na istotną heterogeniczność uwzględnionych badań.</b></p> <p>Badania [9]-[10] Specchio 2009 i [11] Ramsay 2007 (lewetyracetam vs karbamazepina) opisano jedynie w oparciu o doniesienie konferencyjne, w którym brakuje wielu istotnych informacji dotyczących metodyki badania, charakterystyki populacji pacjentów, analizowanych punktów końcowych i ich definicji, czasu trwania poszczególnych faz badania, oraz uzyskanych wyników, dlatego badania te wykluczono z porównania pośredniego. W dalszej kolejności wykluczono badanie Cho 2011 [8] m.in. ze względu na: różnice w metodyce badania, liczebność pacjentów włączonych do badania (badanie przeprowadzone na niewielkiej grupie osób), analizę innych punktów końcowych względem pozostałych badań, okres leczenia i obserwacji, który trwały zaledwie 4-6 tygodni. Wykluczono również badanie Werhahn 2012 [13]-[14] ze względu na: wiek uwzględnionej w badaniu populacji chorych (starsi pacjenci w wieku <math>\geq 60</math> lat), przedstawienie wyników badania jedynie w formie doniesienia konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych ponadto, w badaniu stosowano leki w dawkach dostosowanych do potrzeb pacjentów.</p> <p>Badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego to Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24] i Mattson 1992 [31]. Zidentyfikowano jednak znaczące różnice występują również między nimi, które dotyczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>sposobu uwalniania karbamazepiny</u>: standardowo w badaniu Mattson 1992 [31] vs w sposób kontrolowany (przedłużony) w badaniach Brodie 2007 [3]-[7], Trinka 2012 [20]-[24],</li> <li>• <u>zastosowanej dawki karbamazepiny</u>: 600 mg/dobę w badaniu Trinka 2012 [20]-[24] vs 400 mg/dobę w badaniu Brodie 2007 [3]-[7] vs 722 mg/dobę (SD: 230 mg/dobę) – średnia roczna dawka Mattson 1992 [31].</li> </ul> <p>Powyższe różnice w opinii Analityków wykluczają możliwość porównania pośredniego między badaniami.</p>						

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



## 16.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 53. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego oceny biorównoważności lewetyracetamu w postaci 10% roztworu doustnego (750 mg) w porównaniu do lewetyracetamu w postaci tabletek (750 mg) w populacji zdrowych ochotników [1]-[2].

[1] Coupez 2003, [2] Coupez 2004		
Typ badania	Populacja	Oceniane punkty końcowe
RCT, otwarte, faza I, jednośrodkowe, w układzie naprzemiennym, brak danych jakiego typu ( <i>non-inferiority</i> czy <i>superiority</i> ), podtyp IIA. <b>Ośrodki:</b> 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.	Zdrowi ochotnicy w wieku 18-55 lat. <b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani N=24</i> <i>Populacja ITT N=24</i> grupa badana: lewetyracetam – roztwór doustny, N=24; grupa kontrolna: lewetyracetam - tabletki, N=24. <b>Badanie ukończyło N=24</b> grupa badana: lewetyracetam – roztwór doustny, N=24; grupa kontrolna: lewetyracetam - tabletki, N=24. <b>Schemat podania:</b> pojedyncza doustna dawka lewetyracetamu wynosząca 750 mg: 1. dnia: <u>grupa badana:</u> 1 tabletkę 750 mg, <u>grupa kontrolna:</u> 7,5 mL z 10% roztworu, 8. dnia: <u>grupa badana:</u> 7,5 mL z 10% roztworu, <u>grupa kontrolna:</u> 1 tabletkę 750 mg. <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena właściwości farmakokinetycznych lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletki,</li> <li>ocena biorównoważności lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletki,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
Ocena badania	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Okres badania i obserwacji
<b>Ocena w skali Jadad:</b> 2/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> średnia.	wszyscy uczestnicy ukończyli badanie	<u>Okres leczenia:</u> 2 dni (pojedyncza dawka leku x 2). <u>Okres obserwacji:</u> 36 godzin.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowi ochotnicy (kobiety i mężczyźni) w wieku 18-55 lat,</li> <li>masa ciała w granicach 15% prawidłowej masy ciała dla określonego wzrostu,</li> <li>kobiety niebędące w ciąży i niekarmiące, starsze kobiety powinny być po operacyjnej sterylizacji i od co najmniej 2 lat po menopauzie, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję w czasie trwania badania,</li> <li>wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>reakcje alergiczne na pochodne pyrolidyny i/lub składniki pomocnicze,</li> <li>stosowanie przepisanych na receptę leków (z wyjątkiem doustnych leków antykoncepcyjnych) w ciągu 15 dni przed pierwszym przyjęciem leku w ramach badania,</li> <li>stosowanie leków niebędących na receptę w ciągu 7 dni przed pierwszym przyjęciem leku w ramach badania,</li> <li>stosowanie leków indukujących enzymy wątrobowe w ciągu 2 miesięcy przed pierwszym przyjęciem leku w ramach badania,</li> <li>uczestniczenie w innym badaniu klinicznym w ciągu 45 dni przed pierwszym przyjęciem leku w ramach badania,</li> <li>oddanie krwi lub istotna utrata krwi w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub narkotyków/ leków,</li> <li>palenie tytoniu w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>spożywanie znaczących ilości kofeiny,</li> <li>pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV, antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C.</li> </ul>
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); wszyscy uczestnicy ukończyli udział w badaniu.		

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (roztwór doustny lub tabletki) w porównaniu do lewetyracetamu w postaci tabletek (750 mg) w populacji zdrowych ochotników [1]-[2].

Analizowany parametr	Lewetyracetam, N=24	
	Grupa badana Roztwór doustny	Grupa kontrolna Tabletka
<b>Wiek (lata), średnia (SD; zakres)</b>	33,4 (9,78; 18 - 55)	
<b>Płeć, n (%)</b>	<b>Mężczyźni</b>	12 (50*)
	<b>Kobiety</b>	12 (50*)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	6 (25)
	<b>Afroamerykańska</b>	16 (67)
	<b>Latynoska</b>	1 (4*)
	<b>Azjatycka</b>	1 (4*)
<b>Masa ciała (kg), średnia (SD)</b>	74,8 (12,82)	
<b>Wzrost (cm), średnia (SD)</b>	172,0 (9,79)	
<b>Wskaźnik masy ciała (BMI; kg/m<sup>2</sup>), średnia (SD)</b>	25,2 (3,3)	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 55. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [3]-[7].**

[3] Brodie 2007; [4] Brodie 2006; [7] Korabathina 2007; [5] NCT00150735; [6] NCT00150787		
Typ badania	Populacja	Oceniane punkty końcowe
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, podtyp IIA.</p> <p><b>Ośrodki:</b> 85 ośrodków w 12 krajach europejskich i Republice Południowej Afryki.</p>	<p>Dorośli i młodzież w wieku od 16. roku życia z nowo zdiagnozowaną padaczką (napady padaczkowe częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne).</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani N=579</i> grupa badana: lewetyracetam, N=288, grupa kontrolna: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu), N=291. <i>Populacja ITT N=576</i> grupa badana: lewetyracetam, N=285, grupa kontrolna: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu), N=291. <i>Populacja PP N=472</i> grupa badana: lewetyracetam, N=237, grupa kontrolna: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu), N=235. <i>Badanie ukończyło N=384</i> grupa badana: lewetyracetam, N=190, grupa kontrolna: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu), N=194.</p> <p><b>Schemat podania:</b> A. <i>faza zwiększania dawki</i> (2 tygodnie): <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce 500 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej wynoszącej 2 x 500 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 200 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej wynoszącej 2 x 200 mg/dobę. B. <i>faza stabilizacji dawki</i> (1 tydzień): <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce 2 x 500 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 2 x 200 mg/dobę. C. <i>faza oceny efektywności leczenia</i> (26 tygodni): <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce 2 x 500 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 2 x 200 mg/dobę, C. <i>faza leczenia podtrzymującego dla pacjentów bez napadów padaczkowych przez 6 miesięcy</i> (26 tygodni): <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce 2 x 500 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 2 x 200 mg/dobę.</p> <p>W przypadku występowania napadów padaczkowych w fazie oceny skuteczności leczenia dawki leków mogły być stopniowo zwiększone (w ciągu 2 tygodni pacjenci mogli przejściowo otrzymywać lewetyracetam w dawce wynoszącej 1500 mg/dobę lub karbamazepinę (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce wynoszącej 600 mg/dobę) do dawki docelowej wynoszącej: <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce maksymalnej 2 x 1000 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 2 x 400 mg/dobę, pacjenci przechodzili następnie kolejne fazy: stabilizacji, oceny skuteczności leczenia i terapii podtrzymującej.</p> <p>Jeśli napady padaczkowe nadal występowały dawki leków były nadal stopniowo zwiększone (pacjenci przejściowo otrzymywali lewetyracetam w dawce wynoszącej 2500 mg/dobę lub karbamazepinę (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce wynoszącej 1000 mg/dobę) do dawki docelowej wynoszącej: <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce maksymalnej 2 x 1500 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 2 x 600 mg/dobę.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z populacji PP wolnych od napadów padaczkowych przez co najmniej 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej ocenianej dawki leku,</li> <li>odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 12 miesięcy,</li> <li>odsetek pacjentów wolnych o napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy w zależności od dawki leku,</li> <li>wpływ częstości napadów padaczkowych z okresu przed rozpoczęciem leczenia na odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 miesięcy,</li> <li>czas do rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu,</li> <li>odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu.</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Ocena badania</b>	<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b>	<b>Okres badania i obserwacji</b>
<p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 5/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> wysoka.</p>	192 (33,2%*) pacjentów nie ukończyło badania: grupa badana (lewetyracetam) N=95 (33,3%), grupa kontrolna (karmabazepina o kontrolowanym uwalnianiu) N=97 (33,3%).	<p><u>Okres leczenia:</u> 55 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 55 tygodni.</p>
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 16</math> lat,</li> <li>nowo zdiagnozowana padaczka z napadami częściowymi lub uogólnionymi o początku ogniskowym lub z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi bez wyraźnego początku ogniskowego,</li> <li>brak wcześniejszego leczenia lekami przeciwpadaczkowymi,</li> <li>co najmniej 2 napady padaczkowe w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, co najmniej 1 z nich wystąpił w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>napady rzekomopadaczkowe,</li> <li>napady występujące wyłącznie jako napady gromadne,</li> <li>kliniczne lub elektroencefalograficzne wyniki wskazujące na idiopatyczną padaczkę uogólnioną.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Badanie RCT (randomizacja centralna za pomocą interaktywnego systemu głosowego z zastosowaniem metody blokowej i z uwzględnieniem stratyfikacji w odniesieniu do rodzaju napadów padaczkowych: napady o początku ogniskowym vs napady toniczno-kloniczne bez początku ogniskowego), podwójnie zamaskowane (tabletki umieszczono w identycznych kapsułkach); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 192 (33,2%\*) pacjentów nie ukończyło badania: grupa badana (lewetyracetam) N=95 (33,3%); N=38 (13,3%\*) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N=12 (4,2%\*) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, N=3 (1,1%\*) z powodu utraty z obserwacji, N=10 (3,5%\*) z powodu naruszenia protokołu badania, N=31 (10,9%\*) z powodu braku skuteczności leczenia, N=1 (0,4%\*) z innych przyczyn (brak danych jakich), grupa kontrolna (karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu) N=97 (33,3%); N=50 (17,2%\*) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N=12 (4,1%\*) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, N=7 (2,4%\*) z powodu utraty z obserwacji, N=12 (4,1%\*) z powodu naruszenia protokołu badania, N=13 (4,5%\*) z powodu braku skuteczności leczenia, N=2 (0,7%) z innych przyczyn (brak danych jakich).

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ kontrolowane uwalnianie = przedłużone uwalnianie.

**Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu^\*) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [3]-[7].**

Analizowany parametr	Populacja ITT		Populacja PP	
	Grupa badana Lewetyracetam N=285	Grupa kontrolna Karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) N=291	Grupa badana Lewetyracetam N=237	Grupa kontrolna Karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) N=235
Wiek (lata), średnia (SD)	39,8 (16,6)	39,0 (15,8)	39,5 (16,5)	39,6 (16,2)
<b>Płeć, n (%)</b>				
Mężczyźni	146 (51,2)	171 (58,8)	121 (51,1)	141 (60,0)
Kobiety	139 (48,8)	120 (41,2)	116 (48,9)	94 (40,0)
<b>Rasa, n (%)</b>				
Biała	262 (91,9)	268 (92,1)	223 (94,1)	218 (92,8)
Czarna	5 (1,8)	10 (3,4)	4 (1,7)	7 (3,0)
Azjaci	1 (0,4)	4 (1,4)	0 (0,0)	3 (1,3)
Inna	17 (6,0)	9 (3,1)	10 (4,2)	7 (3,0)
Wzrost (cm), średnia (SD)	170,0 (9,7)	171,1 (9,7)	170,0 (9,7)	171,0 (9,7)
Masa ciała (kg), średnia (SD)	73,7 (16,8)	73,6 (15,2)	73,6 (16,7)	73,5 (15,4)
Wskaźnik masy ciała (BMI; kg/m <sup>2</sup> ), średnia (SD)	25,5 (5,2)	25,1 (4,6)	25,4 (5,2)	25,1 (4,6)
Liczba napadów padaczkowych w ciągu ubiegłego roku, mediana (Q1-Q3)	4,0 (2,0 – 10,0)	3,0 (2,0 – 10,5)	4,0 (2,0 – 10,0)	3,0 (2,0 – 10,0)
Liczba napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy, mediana (Q1-Q3)	2,0 (1,0 – 4,5)	2,0 (1,0 – 5,0)	2,0 (1,0 – 4,0)	2,0 (1,0 – 4,0)
Czas trwania padaczki (lata), mediana (Q1-Q3)	0,8 (0,3 – 2,4)	0,8 (0,3 – 2,7)	0,7 (0,3 – 2,2)	0,7 (0,3 – 2,4)
Wiek, w którym pojawiły się napady padaczkowe (lata), mediana (Q1-Q3)	34,7 (21,5 – 49,5)	31,9 (20,7 – 47,4)	34,8 (21,6 – 49,2)	32,3 (20,6 – 49,1)
Czas od ostatniego napadu padaczkowego (dni), mediana (Q1-Q3)	9,0 (3,0 – 23,0)	11,0 (4,0 – 28,0)	9,0 (3,0 – 23,0)	10,0 (4,0 – 28,0)
<b>Rodzaj napadów padaczkowych, n (%)</b>				
Częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia	228* (80)	233* (80)	209* (88)	204* (87)
Pierwotnie uogólnione toniczno- kloniczne	57* (20)	58* (20)	28* (12)	31* (13)

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Q1 – Q3 – 25. – 75. percentyl. ^ kontrolowane uwalnianie = przedłużone uwalnianie.

**Tabela 57. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu^\*) i walproinianu sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [20]-[24].**

[20] Trinka 2012; [24] Trinka 2009; [23] Pohlmann-Eden 2008; [21]-[22] NCT00175903		
Typ badania	Populacja	Oceniane punkty końcowe
RCT, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA. <b>Ośrodki:</b> 269 ośrodków w 23 krajach europejskich (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Polska, Rosja, Rumunia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja,	Dorośli i młodzież w wieku od 16. roku życia z nowo zdiagnozowaną padaczką (napady padaczkowe ogniskowe lub pierwotnie uogólnione). Lekarz decydował o wyborze karbamazepiny lub walproinianu sodu w ramach leczenia, następnie pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej lewetyracetamem lub karbamazepiną oraz do grupy leczonej lewetyracetamem lub walproinianem sodu. <b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani N=1 698</i> <i>Populacja ITT N=1 688</i> grupa badana I: lewetyracetam, N=492, grupa kontrolna I: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu), N=500, grupa badana II: lewetyracetam, N=349, grupa kontrolna II: walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu), N=347. <i>Populacja PP N=1 675</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do rezygnacji z udziału w leczeniu i badania,</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego,</li> <li>• odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w 6. i 12. miesiącu trwania badania,</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu w 6. i 12. miesiącu trwania</li> </ul>

<p>Turcja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy) i Australii.</p>	<p>grupa badana I: lewetyracetam, N=489, grupa kontrolna I: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu), N=499, grupa badana II: lewetyracetam, N=345, grupa kontrolna II: walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu), N=342. <i>Badanie ukończyło N=1 266</i> grupa badana I: lewetyracetam, N=366, grupa kontrolna I: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu), N=356, grupa badana II: lewetyracetam, N=273, grupa kontrolna II: walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu), N=271. <b>Schemat podania:</b> <b>A. faza zwiększania dawki (2 tygodnie):</b> <u>grupa badana I/II:</u> lewetyracetam w dawce początkowej 500 mg/dobę podzielonej na 2 części, zwiększono do dawki docelowej 1000 mg/dobę podzielonej na 2 części, <u>grupa kontrolna I:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce początkowej 200 mg/dobę podzielonej na 2 części, zwiększono do dawki docelowej 600 mg/dobę podzielonej na 2 części, <u>grupa kontrolna II:</u> walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w dawce początkowej 500 mg/dobę podzielonej na 2 części, zwiększono do dawki docelowej 1000 mg/dobę podzielonej na 2 części, <b>B. faza oceny skuteczności leczenia (50 tygodni):</b> <u>grupa badana I/II:</u> lewetyracetam w dawce 1000 mg/dobę podzielonej na 2 części, <u>grupa kontrolna I:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 600 mg/dobę podzielonej na 2 części, <u>grupa kontrolna II:</u> walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w dawce 1000 mg/dobę podzielonej na 2 części. W przypadku dalszego występowania napadów padaczkowych istniała możliwość zwiększenia dawki: <u>grupa badana I/II:</u> lewetyracetam do maksymalnej dawki 3000 mg/dobę, <u>grupa kontrolna I:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) do maksymalnej dawki 1600 mg/dobę, <u>grupa kontrolna II:</u> walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu) do maksymalnej dawki 2000 mg/dobę, pacjenci, którzy nie tolerowali wyższych dawek leków, mogli powrócić do przyjmowania dawek niższych, ale nie mogły one być niższe niż dawki początkowe leków. <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak.</p>	<p>badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena wpływu leczenia na jakość życia i stan zdrowia,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Ocena badania</b></p>	<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p>	<p><b>Okres badania i obserwacji</b></p>
<p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 3/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> wysoka.</p>	<p>422 pacjentów nie ukończyło badania: grupa badana I (lewetyracetam) N=126 (25,6%), grupa kontrolna I (karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu) N=144 (28,8%), grupa badana II (lewetyracetam) N=76 (21,8%), grupa kontrolna II (walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu) N=76 (21,9%).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 52 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie.</p>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 16</math> lat,</li> <li>nowo zdiagnozowana padaczka,</li> <li>co najmniej 2 napady padaczkowe w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania i <math>\geq 1</math> napad padaczkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania sklasyfikowane według <i>International League Against Epilepsy (ILAE)</i>,</li> <li>wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie lewetyracetamem, karbamazepiną lub walproinianem sodu (niezależnie od wskazań),</li> <li>stosowanie leczenia przeciwpadaczkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania (leczenie przeciwpadaczkowe dopuszczalne było jedynie w przypadkach ostrych napadów, trwające maksymalnie 2 tygodnie i jeśli zostało przerwane <math>\geq 1</math> tydzień przed włączeniem do badania).</li> </ul>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p>		
<p>Badanie RCT (randomizacja centralna za pomocą interaktywnego systemu głosowego z uwzględnieniem stratyfikacji w odniesieniu do leku karbamazepiny lub walproinianu sodu), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 422 pacjentów nie ukończyło badania: <u>grupa badana I (lewetyracetam)</u> N=126 (25,6%): N=49 (10,0%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N=26 (5,3%) z powodu braku skuteczności leczenia, N=19 (3,9%) z powodu utraty z obserwacji, N=19 (3,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, N=13 (2,6%) z innych przyczyn (brak danych jakich); <u>grupa kontrolna I (karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu)</u> N=144 (28,8%): N=94 (18,8%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N=13 (2,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, N=15 (3,0%) z powodu utraty z obserwacji, N=12 (2,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, N=10 (2,0%) z innych przyczyn (brak danych jakich); <u>grupa badana II (lewetyracetam)</u> N=76 (21,8%): N=22 (6,3%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N=9 (2,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, N=17 (4,9%) z powodu utraty z obserwacji, N=19 (5,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, N=9 (2,6%) z innych przyczyn (brak danych jakich); <u>grupa kontrolna II (walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu)</u> N=76 (21,9%): N=16 (4,6%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N=12 (3,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, N=19 (5,5%) z powodu utraty z obserwacji, N=24 (6,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, N=5 (1,4%) z innych przyczyn (brak danych jakich).</p> <p>Lekarz decydował o wyborze karbamazepiny lub walproinianu sodu jako standardowej I linii leczenia, następnie pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej lewetyracetamem lub karbamazepiną oraz do grupy leczonej lewetyracetamem lub walproinianem sodu.</p>		

^ kontrolowane uwalnianie = przedłużone uwalnianie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



**Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu<sup>^</sup>) lub walproinianu sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [20]-[24].**

Analizowany parametr	Grupa badana I Lewetyracetam N=492	Grupa kontrolna I Karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) N=500	Grupa badana II Lewetyracetam N=349	Grupa kontrolna II Walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu) N=347
<b>Wiek</b>				
<b>Ogółem (lata), średnia (SD)</b>	44,0 (17,0)	42,7 (17,5)	35,9 (17,8)	38,2 (17,9)
<b>≥16 lat do &lt;65 lat, n (%)</b>	415 (84,3)	427 (85,4)	311 (89,1)	307 (88,5)
<b>≥65 lat, n (%)</b>	77 (15,7)	73 (14,6)	38 (10,9)	40 (11,5)
<b>Płeć, n (%)</b>				
<b>Mężczyźni</b>	275 (55,9)	274 (54,8)	191 (54,7)	202 (58,2)
<b>Kobiety</b>	217 (44,1)	226 (45,2)	158 (45,3)	145 (41,8)
<b>Liczba napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 2 lat, mediana (Q1 – Q3)</b>	4 (2 - 10)	4 (2 - 10)	3 (2 - 5)	3 (2 - 6)
<b>Czas trwania padaczki (lata), mediana (Q1 – Q3)</b>	0,94 (0,33 – 3,06)	0,97 (0,35 – 3,36)	0,81 (0,28 – 2,73)	1,05 (0,34 – 2,59)
<b>Rodzaj napadów padaczkowych (pacjenci mogli podać więcej niż jeden rodzaj napadu padaczkowego), n (%)</b>				
<b>Napady ogniskowe</b>	434 (88,2)	448 (89,6)	109 (31,2)	101 (29,1)
<b>Napady pierwotnie uogólnione</b>	62 (12,6)	48 (9,6)	235 (67,3)	242 (69,7)
<b>Napady niesklasyfikowane</b>	7 (1,4)	7 (1,4)	11 (3,2)	11 (3,2)
<b>Inne rodzaje napadów</b>	5 (1,0)	5 (1,0)	3 (0,9)	3 (0,9)

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Q1 – Q3 – 25. – 75. percentyl. ^ kontrolowane uwalnianie = przedłużone uwalnianie.

**Tabela 59. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu<sup>^</sup>) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 15 lat z nowo rozpoznaną padaczką [8].**

[8] Cho 2011		
Typ badania	Populacja	Oceniane punkty końcowe
RCT, pojedynczo zamaskowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA. <b>Ośrodki:</b> 1 ośrodek w Korei.	Dorośli i młodzież w wieku 15-66 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką (napady częściowe). <b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=36</i> (brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup). <i>Badanie ukończyło N=31</i> grupa badana: lewetyracetam, N=16; grupa kontrolna: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) N=15. <b>Schemat podania:</b> <i>Dawka podtrzymująca:</i> <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce 1000 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 400 mg/dobę. <i>Interwencje dodatkowe:</i> brak.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu,</li> <li>• obiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu: czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas trwania snu, czas do wystąpienia fazy REM snu, % czas trwania poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń, czas trwania czuwania wraconego,</li> <li>• ocena wpływu leczenia na jakość życia.</li> </ul>
<b>Ocena badania</b>	<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b>	<b>Okres badania i obserwacji</b>
<b>Ocena w skali Jadad:</b> 2/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> średnia.	5/36 (13,9%) pacjentów nie ukończyło badania (brak danych ilu pacjentów z poszczególnych grup).	<u>Okres leczenia:</u> 4-6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 4-6 tygodni.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowo zdiagnozowana padaczka (pierwszy napad padaczkowy 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania) w oparciu o historię choroby, objawy kliniczne, badania EEG lub wideo-EEG,</li> <li>• napady padaczkowe częściowe,</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego,</li> <li>• wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• napady pierwotnie uogólnione, potwierdzone badaniami EEG,</li> <li>• zaburzenia snu (w oparciu o historię choroby, standardowe kwestionariusze oceniające jakość snu, ocenę przesiewową dotyczącą stabilności rytmiki snu i czuwania, całonocne badanie polisomnograficzne),</li> <li>• napad padaczkowy podczas lub 1 dzień przed badaniem polisomnograficznym,</li> <li>• znaczące spożycie kofeiny (&gt;2 filiżanek/ dobę),</li> <li>• nadużywanie alkoholu, leków/ narkotyków zakazanych lub psychoaktywnych.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), pojedynczo zamaskowane (brak opisu zamaskowania, dotyczyło ono badacza oceniającego wyniki); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 5/36 (13,9%) pacjentów nie ukończyło badania (brak danych ilu pacjentów z poszczególnych grup) z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących stosowania leków lub zaleceń związanych z badaniami snu lub utraty z obserwacji.		

<sup>^</sup> kontrolowane uwalnianie = przedłużone uwalnianie.



**Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu<sup>^</sup>) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 15 lat z nowo rozpoznaną padaczką [8].**

Analizowany parametr	Grupa badana Lewetyracetam N=16	Grupa kontrolna Karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) N=15
Wiek (lata), średnia (SD, zakres)	31,44 (15,31, 15 - 66)	29,80 (9,31, 15 - 49)
<b>Płeć, n (%)</b>		
Mężczyźni	11 (68,8)	11 (73,3)
Kobiety	5 (31,3)	4 (26,7)
<b>Stosowanie używek, n (%)</b>		
Kofeina	13 (81,3)	12 (80,0)
Alkohol	3 (18,8)	7 (46,7)
Palenie tytoniu	5 (31,3)	5 (33,3)
Ćwiczenia fizyczne, n (%)	4 (25,0)	3 (20,0)
Wskaźnika masy ciała (BMI; kg/m <sup>2</sup> ), średnia (SD, zakres)	22,82 (2,92; 17,8 - 26,6)	22,25 (2,60, 17,7 - 27,6)
Skala oceny nasilenia depresji (BDI-2), średnia (SD, zakres)	8,94 (5,62; 2 - 25)	11,42 (5,71, 0 - 19)
Skala oceny nasilenia lęku (HAS), średnia (SD, zakres)	5,75 (2,54, 1 - 10)	7,95 (3,15, 2 - 13)
Skala oceny nasilenia napadów padaczkowych (NHS3), średnia (SD, zakres)	9,69 (4,42, 0 - 18)	7,47 (4,31, 0 - 13)
<b>Parametry snu, średnia (SD, zakres)</b>		
Wskaźnik oceny jakości snu (PSQI), średnia (SD, zakres)	4,69 (3,28, 1 - 15)	4,67 (1,84, 1 - 7)
Skala oceny senności (KESS), średnia (SD, zakres)	5,25 (4,27, 0 - 18)	4,94 (2,80, 1 - 10)
<b>Ocena parametrów snu (polisomnografia), średnia (SD, zakres)</b>		
Czas do zaśnięcia	12,25 (14,55, 0,5 - 58,0)	13,93 (17,74, 0,5 - 66,0)
Czas do wystąpienia fazy REM snu	132,66 (68,37, 52 - 287,5)	115,60 (75,38, 61 - 353,5)
Czas trwania snu	383,36 (65,13, 200,5 - 477,9)	395,83 (56,01, 266,5 - 459,6)
Wydajność snu	84,32 (13,65, 45,59 - 99,3)	86,98 (11,54, 59,8 - 98,3)
Faza N1 snu, (%)	9,92 (4,22, 3,10 - 19,5)	10,39 (3,72, 4,60 - 18,9)
Faza N2 snu, (%)	51,38 (8,34, 35,0 - 67,5)	49,19 (7,44, 39,5 - 59,8)
Faza N3 snu, (%)	19,94 (7,79, 9,8 - 40,3)	21,29 (9,76, 8,2 - 47,1)
Faza REM snu, (%)	18,74 (4,48, 13,1 - 25,9)	19,15 (6,22, 3,7 - 25,8)
Wskaźnik wybudzeń	7,09 (3,91, 2,9 - 16,3)	8,49 (4,32, 4,3 - 18,2)
Czas trwania czuwania wtrąconego (WASO)	55,61 (56,06, 2,5 - 218,0)	37,97 (33,46, 7,0 - 111,0)

NHS3 - National Hospital Seizure Severity Scale; PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index; KESS - Korean version of Epworth Sleepiness Scale; HAS - Hospital Anxiety Scale; BDI-2 - Beck Depression Inventory-2; WASO - Wake time After Sleep Onset. ^ kontrolowane uwalnianie = przedłużone uwalnianie.

**Tabela 61. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu<sup>^</sup>) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 14 lat z nowo rozpoznaną padaczką [9]-[10].**

[10] Guido 2007; [9] Specchio 2009		
Typ badania	Populacja	Oceniane punkty końcowe
RCT, otwarte (brak danych o liczbie ośrodków, układzie i typie badania superiority/ non-inferiority), podtyp IIA. <b>Ośrodki:</b> Brak danych.	Dorośli i młodzież w wieku 14-42 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką (napady ogniskowe, padaczka kryptogenna). <b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowani N=27</i> grupa badana: lewetyracetam N=13; grupa kontrolna: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) N=14. <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=17</i> grupa badana: lewetyracetam N=10; grupa kontrolna: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) N=7. <i>Badanie ukończyło N=14</i> grupa badana: lewetyracetam, N=10; grupa kontrolna: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) N=4. <b>Schemat podania:</b> <i>Dawka podtrzymująca:</i> <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce 1000 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 800 mg/dobę, 15 dni zwiększania dawki. <i>Interwencje dodatkowe:</i> brak.	• ocena wpływu leczenia na zdolności kognitywne pacjentów.
<b>Ocena badania</b>	<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b>	<b>Okres badania i obserwacji</b>
<b>Ocena w skali Jadad:</b>	3/17 (17,6%*) pacjentów nie ukończyło badania: grupa badana (lewetyracetam)	<u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.



Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



2/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> średnia.	N=0 (0,0%*), grupa kontrolna (karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu) N=3 (42,9%*).	<u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowo zdiagnozowana padaczka ogniskowa kryptogenna,</li> <li>• wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte; badanie przedstawione jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, niewiele danych dotyczących populacji (patrz tabela z charakterystyką populacji); 3/17 (17,6%*) pacjentów nie ukończyło badania: grupa badana (lewetyracetam) N=0 (0,0%*), grupa kontrolna (karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu) N=3 (42,9%*).		

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ kontrolowane uwalnianie = przedłużone uwalnianie.

**Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o kontrolowanym uwalnianiu ^) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 14 lat z nowo rozpoznaną padaczką [9]-[10].**

Analizowany parametr	Grupa badana Lewetyracetam N=10	Grupa kontrolna Karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) N=7
<b>Wiek (lata), średnia (zakres)</b>	41,9 (17 - 42)	40,0 (14 - 35)
<b>Częstość napadów padaczkowych w fazie wstępnej w ciągu miesiąca, średnia</b>	2,4	

^ kontrolowane uwalnianie = przedłużone uwalnianie.

**Tabela 63. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [11].**

[11] Ramsay 2007		
Typ badania	Populacja	Oceniane punkty końcowe
RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (brak danych w jakim układzie i jakiego typu badanie <i>superiority/ non-inferiority</i> ), podtyp IIA. <b>Ośrodki:</b> 4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych.	Dorośli w wieku 60 lat i więcej z nowo zdiagnozowaną padaczką lub leczeni nieskutecznie (napady ogniskowe). <b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowani N=37</i> (brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup). <b>Schemat podania:</b> <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce początkowej 250 mg/dobę, która była zwiększana tygodniowo o 250 mg/dobę do dawki docelowej 1000 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (brak informacji o sposobie uwalniania leku) w dawce początkowej 100 mg/dobę, która była zwiększana tygodniowo o 100 mg/dobę do dawki docelowej 400 mg/dobę. Możliwa była redukcja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub jej wzrost w przypadku występowania dalszych napadów padaczkowych. <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontynuacja udziału w leczeniu i badaniu przez 1 rok,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Ocena badania</b>	<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b>	<b>Okres badania i obserwacji</b>
<b>Ocena w skali Jadad:</b> 4/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> wysoka.	7/37 (18,9%*) pacjentów nie ukończyło badania (brak danych ilu pacjentów z poszczególnych grup).	<u>Okres leczenia:</u> 1 rok. <u>Okres obserwacji:</u> 1 rok.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowo zdiagnozowana padaczka lub nieskutecznie leczona padaczka,</li> <li>• wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• niestabilna choroba lub stan psychiczny,</li> <li>• wcześniejsze leczenie lewetyracetamem.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (leki znajdowały się w identycznych kapsułkach); brak informacji o sposobie uwalniania karbamazepiny; badanie przedstawione jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, niewiele danych dotyczących populacji (patrz tabela z charakterystyką populacji); 7/37 (18,9%*) pacjentów nie ukończyło badania (brak danych ilu pacjentów z poszczególnych grup) z powodu: działań niepożądanych N=2 (5,4%*), transplantacji nerki N=1 (2,7%*), wycofania zgody na udział w badaniu N=2 (5,4%*), utraty z obserwacji N=1 (2,7%*), zgonu przed rozpoczęciem leczenia N=1 (2,7%*).		

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [11].**

Analizowany parametr	Grupa badana Lewetyracetam	Grupa kontrolna Karbamazepina (brak informacji o sposobie uwalniania leku)
	N=37	
Wiek (lata), n (%*)	60-69	20 (54,1)
	≥70	17 (45,9)
Płeć, n (%*)		
Mężczyźni	28 (75,7)	
Kobiety	9 (24,3)	
Rasak, n (%*)		
Biała	19 (51,4)	
Czarna	5 (13,5)	
Łatynoska	10 (27,0)	
Azjaci	1 (2,7)	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 65. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15]-[19].**

[15] Rosenow 2012; [16] Rosenow 2009; [17] Rosenow 2008; [18] Karakizlis 2007; [19] NCT00242606		
Typ badania	Populacja	Oceniane punkty końcowe
RCT, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA. <b>Ośrodki:</b> Ośrodki w Niemczech (brak danych ile).	Dorośli i młodzież w wieku ≥12 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką. <b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=409</i> grupa badana: lewetyracetam, N=206; grupa kontrolna: lamotrygina, N=203. <i>Populacja bezpieczeństwa (populacja ITT) N=405</i> grupa badana: lewetyracetam, N=204; grupa kontrolna: lamotrygina, N=201. <i>Populacja PP N=245</i> grupa badana: lewetyracetam, N=116; grupa kontrolna: lamotrygina, N=129. <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce początkowej 500 mg/dobę, dawkę zwiększano o 500 mg na tydzień, dawkę docelową 2 000 mg/dobę pacjenci uzyskali w 22. dniu leczenia, u pacjentów o masie ciała <50 kg dawkę docelową zredukowano do 1 500 mg/dobę, po uzyskaniu dawki docelowej możliwe było dostosowanie dawki do potrzeb pacjenta do dawki maksymalnej 3 000 mg/dobę, <u>Grupa kontrolna:</u> lamotrygina w dawce początkowej 25 mg/dobę, dawkę zwiększano o 25 mg co 2 tygodnie, a następnie o 50 mg co 2 tygodnie po uzyskaniu dawki 100 mg/dobę, dawkę docelową 200 mg/dobę pacjenci uzyskali w 71. dniu leczenia, u pacjentów o masie ciała <50 kg dawkę docelową zredukowano do 150 mg/dobę, po uzyskaniu dawki docelowej możliwe było dostosowanie dawki do potrzeb pacjenta do dawki maksymalnej 300 mg/dobę. <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak.	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia,</li> <li>odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie 16 ostatnich tygodni leczenia (od 11. tygodnia),</li> <li>odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie 26 tygodni trwania badania,</li> <li>czas trwania okresu wolnego od napadów padaczkowych,</li> <li>czas trwania kontynuacji leczenia,</li> <li>odsetek pacjentów kontynuujących leczenie,</li> <li>ocena jakości życia,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Ocena badania</b>	<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b>	<b>Okres badania i obserwacji</b>
<b>Ocena w skali Jadad:</b> 3/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> średnia.	164 (40,1%*) pacjentów utracono z badania ogółem: grupa badana (lewetyracetam): N=90 (43,7%*); grupa kontrolna (lamotrygina): N=74 (36,5%*).	<u>Okres leczenia:</u> 26 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 26 tygodni.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥12 lat,</li> <li>masa ciała ≥30 kg (12-15 lat) i ≥40 kg (≥16 lat),</li> <li>nowo zdiagnozowana padaczka ogniskowa, uogólniona lub niesklasyfikowana w oparciu o ≥2 napady padaczkowe (≥1 napad w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją) lub 1 napad padaczkowy z dużym ryzykiem wystąpienia kolejnego na podstawie zmian patologicznych widocznych w badaniach obrazowania mózgu (CT/MRI), ogniskowego deficytu neurologicznego obserwowanego w postaci objawów padaczkowych lub nieprawidłowego zapisu EEG (wyładowania padaczkowe międzynaapadowe lub ogniskowe spowolnienie),</li> <li>dopuszczalna była możliwość leczenia najwyżej 1 lekiem przeciwpadaczkowym, który wycofywano stopniowo,</li> <li>dziewczęta i kobiety w wieku ≥16 lat stosowały skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 1 miesiąc przed randomizacją do</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>napady niepadaczkowe lub ostre napady objawowe występujące w ciągu 14 dni od uszkodzenia mózgu np. wylewu,</li> <li>napady nieświadomości lub proste napady częściowe bez objawów motorycznych (aura),</li> <li>przewlekła padaczka ogniskowa lub stan epileptyczny w wywiadzie,</li> <li>postępująca, neurodegeneracyjna lub nowotworowa choroba, klinicznie istotna (np. choroba serocowo-naczyniowa lub zaburzenia hormonalne),</li> <li>wcześniejsze leczenie lewetyracetamem lub lamotryginą,</li> <li>nadwrażliwość na lewetyracetam, lamotryginę lub inn składnik leków,</li> <li>nadzorowanie przez prawnych opiekunów,</li> <li>schorzenia psychiczne lub zaburzenia afektywne w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania, które muszą być leczone za pomocą elektrowstrząsów, leków uspokajających, inhibitorów</li> </ul>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



<p>badania: dosadne leki antykoncepcyjne, krążek dopochwowy w połączeniu ze środkiem plemnikobójczym, wkładka domaciczna, podwiązanie jajowodów, w przypadku dziewcząt w wieku 12-15 lat pisemne potwierdzenie o braku aktywności seksualnej dostarczone przez rodziców lub prawnych opiekunów,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyrażenie zgody na udział w badaniu przez pacjentów, a w przypadku młodzieży w wieku 12-17 lat przez rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>	<p>monoaminooksydazy lub leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy (np. metylofenidat),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>uzależnienie od alkoholu lub substancji uzależniających w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>karmiące matki,</li> <li>udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>	
<p>Badanie RCT (randomizacja komputerowa z uwzględnieniem stratyfikacji dotyczącej wieku, rodzaju padaczki, ośrodka), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 164 (40,1%*) pacjentów utracono z badania ogółem z powodu naruszenia protokołu badania: grupa badana (lewetyracetam): N=90 (43,7%*); grupa kontrolna (lamotrygina): N=74 (36,5%*).</p>	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15]-[19].**

Analizowany parametr		Grupa badana Lewetyracetam N=206	Grupa kontrolna Lamotrygina N=203
<b>Wiek (lata), mediana (zakres)</b>		39,5 (12; 84)	37,0 (13; 80)
<b>Grupy wiekowe, n (%)</b>	<b>12-15 lat</b>	11 (5,3)	9 (4,4)
	<b>≥16 lat</b>	195 (94,7)	194 (95,6)
	<b>12-17 lat</b>	17 (8,3)	16 (7,9)
	<b>18-59 lat</b>	154 (74,8)	155 (76,4)
	<b>≥60 lat</b>	35 (17,0)	32 (15,8)
<b>Płeć, n (%)</b>	<b>Mężczyźni</b>	114 (55,3)	101 (49,8)
	<b>Kobiety</b>	92 (44,7)	102 (50,2)
<b>Masa ciała, n (%)</b>	<b>≤50 kg</b>	10 (4,9)	8 (3,9)
	<b>&gt;50 kg</b>	196 (95,1)	195 (96,1)
<b>Rodzaj padaczki, n (%)</b>	<b>Ogniskowa</b>	104 (50,5)	108 (53,2)
	<b>Uogólniona</b>	71 (34,5)	73 (36,0)
	<b>Niesklasyfikowana</b>	31 (15,0)	22 (10,8)
<b>Pierwszy napad padaczkowy lub padaczka, n (%)</b>	<b>Pierwszy napad padaczkowy</b>	45 (21,8)	40 (19,7)
	<b>Padaczka</b>	161 (78,2)	161 (79,3)
	<b>Brak danych</b>	0 (0)	2 (1,0)

**Tabela 67. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (kapsułki) w porównaniu do lamotryginy (kapsułki) i karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (kapsułki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [13]-[14].**

[13] Warhahn et al. 2012; [14] NCT00438451		
Typ badania	Populacja	Oceniene punkty końcowe
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, brak danych jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), podtyp IIIA.</p> <p><b>Ośrodki:</b> 43 ośrodki w Niemczech, Austrii, Szwajcarii.</p>	<p>Dorośli w wieku ≥60 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką ogniskową.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani N=361</i> grupa badana: lewetyracetam, N=122; grupa kontrolna I: lamotrygina, N=118; grupa kontrolna II: karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu, N=121</p> <p><i>Populacja ITT N=359</i> grupa badana: lewetyracetam, N=122; grupa kontrolna I: lamotrygina, N=117; grupa kontrolna II: karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu, N=120.</p> <p><i>Populacja bezpieczeństwa N=360</i> grupa badana: lewetyracetam, N=122; grupa kontrolna I: lamotrygina, N=117; grupa kontrolna II: karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu, N=121.</p> <p><i>Ukończyli badanie N=195</i> grupa badana: lewetyracetam, N=75; grupa kontrolna I: lamotrygina, N=65; grupa kontrolna II: karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu, N=55.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce początkowej 250 mg/dobę w 1.-2. tygodniu, w dawce 500 mg/dobę w 3.-4. tygodniu, w dawce 750 mg/dobę w 5. tygodniu, w dawce 1 000 mg/dobę w 6. tygodniu, w dawce docelowej 500 – 3 000 mg/dobę w 7.-58. tygodniu, <u>grupa kontrolna I:</u> lamotrygina w dawce początkowej 25 mg/dobę w 1.-2. tygodniu, w dawce 50 mg/dobę w 3.-4. tygodniu, w dawce 75 mg/dobę w 5. tygodniu, w dawce 100 mg/dobę w 6. tygodniu, w dawce docelowej 50 – 300 mg/dobę w 7.-58. tygodniu, <u>grupa kontrolna II:</u> karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu w dawce początkowej 100 mg/dobę w 1.-2. tygodniu, w dawce 200 mg/dobę w 3.-</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu,</li> <li>czas do rezygnacji z udziału w badaniu,</li> <li>odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w 30. i 58. tygodniu trwania badania,</li> <li>czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego,</li> <li>częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień),</li> <li>proporcja dni wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień),</li> <li>ocena jakości życia,</li> <li>ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS,</li> <li>ocena zdolności poznawczych,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

	4. tygodniu, w dawce 300 mg/dobę w 5. tygodniu, w dawce 400 mg/dobę w 6. tygodniu, w dawce docelowej 200 – 1 200 mg/dobę w 7.-58. tygodniu. <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak.	
<b>Ocena badania</b>	<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b>	<b>Okres badania i obserwacji</b>
<b>Ocena w skali Jadad:</b> 3/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> wysoka.	166 (46,0%*) pacjentów utracono z badania ogółem: grupa badana (lewetyracetam) N=47 (38,5%*); grupa kontrolna I (lamotrygina) N=53 (44,9%*); grupa kontrolna II (karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu) N=66 (54,5%*).	<u>Okres leczenia:</u> 58 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 58 tygodni.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 60</math> lat,</li> <li>nowo zdiagnozowana padaczka ogniskowa, <math>\geq 1</math> napad padaczkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania i ogniskowe wyładowania padaczkowe w zapisie EEG lub zmiany patologiczne widoczne w badaniach obrazowania mózgu CT/MRI lub <math>\geq 2</math> napady padaczkowe, a 1 z nich w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>brak wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego, z wyjątkiem okresu nie dłuższego niż 4 tygodnie przed włączeniem do badania,</li> <li>zdolność zrozumienia słownych i pisemnych instrukcji związanych ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich i konsekwencji udziału w badaniu klinicznym,</li> <li>wyrażenie zgody na udział w badaniu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ostre objawy napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 2 tygodni po wystąpieniu schorzeń ostrych przebiegu np. wylewu, zawału mózgu, szybko postępującej choroby nowotworowej lub innych schorzeń (zapalenie opon mózgowych, uszkodzenie mózgu spowodowane niedotlenieniem, uraz, metaboliczne zaburzenia, uszkodzenia po operacji mózgu),</li> <li>demencja w wywiadzie,</li> <li>niewydolność nerek (GFR<math>&lt;</math>50 mL/min.),</li> <li>podwyższone stężenie enzymów wątrobowych lub bilirubiny co najmniej 2-krotnie przekraczające górną granicę normy,</li> <li>wcześniejsze leczenie kwasem walproinowym w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania,</li> <li>przeciwwskazania lub nadwrażliwość na badane leki lub inne leki o podobnej budowie chemicznej lub składniki pomocnicze badanych leków,</li> <li>udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub substancji uzależniających w ciągu ostatnich 2 lat,</li> <li>stan zdrowia, który w ocenie badacza wpłynąłby na udział w badaniu,</li> <li>oczekiwany czas życia krótszy niż 1 rok w związku z chorobą nowotworową,</li> <li>choroba psychiczna wymagająca nadzoru opiekuna prawnego.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 166 (46,0%*) pacjentów utracono z badania ogółem: grupa badana (lewetyracetam) N=47 (38,5%*); grupa kontrolna I (lamotrygina) N=53 (44,9%*); grupa kontrolna II (karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu) N=66 (54,5%*).		

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (kapsułki) w porównaniu do lamotryginy (kapsułki) i karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (kapsułki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [13]-[14].**

Analizowany parametr	Grupa badana Lewetyracetam N=122	Grupa kontrolna I: Lamotrygina N=117	Grupa kontrolna II: Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu N=120
<b>Wiek (lata), średnia (SD)</b>	71,8 $\pm$ 7,49	70,7 $\pm$ 7,43	71,7 $\pm$ 6,66
<b>Płeć, n (%*)</b>	<b>Mężczyźni</b>	81 (66,4)	65 (54,2)
	<b>Kobiety</b>	41 (33,6)	55 (45,8)
<b>Rasa, n (%*)</b>	<b>Biała</b>	122 (100)	120 (100)
	<b>Inna</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Narodowość, n (%*)</b>	<b>Niemcy</b>	95 (77,9)	92 (76,7)
	<b>Austriacy</b>	18 (14,8)	18 (11,3)
	<b>Szwajcarzy</b>	9 (7,7)	10 (12,0)
<b>Liczba napadów padaczkowych, średnia (SD)</b>	3,8 $\pm$ 9,85	2,7 $\pm$ 3,14	4,8 $\pm$ 10,78
<b>Występowanie aury, n (%*)</b>	<b>Tak</b>	23 (18,9)	28 (23,3)
	<b>Nie</b>	99 (81,1)	92 (76,7)
	<b>Brak danych</b>	0 (0)	1 (0,9)
<b>Napady padaczkowe autonomiczne, n (%*)</b>	<b>Tak</b>	1 (0,8)	2 (1,7)
	<b>Nie</b>	121 (99,2)	118 (98,3)
<b>Napady padaczkowe dialeptyczne, n (%*)</b>	<b>Tak</b>	13 (10,7)	15 (12,5)
	<b>Nie</b>	109 (89,3)	105 (87,5)
<b>Napady padaczkowe motoryczne, n (%*)</b>	<b>Tak</b>	95 (77,7)	101 (84,2)
	<b>Nie</b>	27 (22,3)	19 (15,8)
<b>Napady padaczkowe specyficzne, n (%*)</b>	<b>Tak</b>	8 (6,6)	13 (10,8)
	<b>Nie</b>	114 (93,4)	107 (89,2)
<b>Zmiany patologiczne w zapisie EEG, n (%*)</b>	<b>Tak</b>	86 (70,5)	84 (70,0)
	<b>Nie</b>	35 (28,7)	36 (30,0)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



	<b>Brak danych</b>	1 (0,8)	1 (0,9)	0 (0)
<b>Zmiany patologiczne w obrazie MRI, n (%*)</b>	<b>Tak</b>	59 (48,4)	62 (53,0)	63 (52,5)
	<b>Nie</b>	11 (9,0)	13 (11,1)	10 (12,0)
	<b>Brak danych</b>	52 (42,6)	42 (35,9)	47 (35,5)
<b>Zmiany patologiczne w obrazie CT, n (%*)</b>	<b>Tak</b>	76 (62,2)	64 (54,7)	82 (68,4)
	<b>Nie</b>	23 (18,9)	19 (16,2)	19 (15,8)
	<b>Brak danych</b>	23 (18,9)	34 (29,1)	19 (15,8)

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 69. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki lub u pacjentów wymagających zmiany leku [12].**

[12] Helmstaedter 2010		
Typ badania	Populacja	Oceniane punkty końcowe
Non-RCT, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, non-inferiority, podtyp IIA. <b>Ośrodki:</b> Wieloośrodkowe (brak danych ile ośrodków uczestniczyło w badaniu).	Dorośli i młodzież w wieku od 16. roku życia z nowo zdiagnozowaną padaczką lub wymagający zmiany leku. <b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowani N=988</i> grupa badana: lewetyracetam, N=723, grupa kontrolna: karbamazepina (o standardowym uwalnianiu), N=265. <i>Populacja włączona do oceny zdolności poznawczych N=588</i> grupa badana: lewetyracetam, N=435, grupa kontrolna: karbamazepina (o standardowym uwalnianiu), N=153. <i>Badanie ukończyło N=498</i> grupa badana: lewetyracetam, N=370, grupa kontrolna: karbamazepina (o standardowym uwalnianiu), N=128, <i>Pacjenci wcześniej nieleczeni N=222</i> grupa badana: lewetyracetam, N=138 (37%), grupa kontrolna: karbamazepina (o standardowym uwalnianiu), N=84 (66%). <b>Schemat podania:</b> <u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce dostosowanej do potrzeb pacjenta, średnia dawka ( $\pm$ SD) wyniosła 1261 $\pm$ 460 mg/dobę podczas 1. wizyty kontrolnej i 1311 $\pm$ 500 mg/dobę po 6 miesiącach w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o standardowym uwalnianiu) w dawce dostosowanej do potrzeb pacjenta, średnia dawka ( $\pm$ SD) wyniosła 717 $\pm$ 300 mg/dobę podczas 1. wizyty kontrolnej i 789 $\pm$ 357 mg/dobę po 6 miesiącach w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych. <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak.	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych,</li> <li>ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze pacjentów (uwaga, uczenie się, zapamiętywanie),</li> <li>ocena stanu zdrowia,</li> <li>ocena wpływu leczenia na jakość życia,</li> <li>ocena wpływu leczenia na codzienną aktywność.</li> </ul>
<b>Ocena badania</b>	<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b>	<b>Okres badania i obserwacji</b>
<b>Ocena w skali NOS:</b> wiarygodne. <b>Ocena w skali GRADE:</b> niska.	90 (15%) pacjentów nie ukończyło badania: grupa badana (lewetyracetam) N=65 (15%), grupa kontrolna (karbamazepina o standardowym uwalnianiu) N=25 (16%).	<u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt;16 lat,</li> <li>zdiagnozowana padaczka,</li> <li>dostępne wyniki oceny zdolności poznawczych pacjentów przed rozpoczęcia udziału w badaniu i po 6 miesiącach obserwacji,</li> <li>wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie non-RCT, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); wybór leku zależał od lekarza prowadzącego, 90 (15%) pacjentów nie ukończyło badania: grupa badana (lewetyracetam) N=65 (15%), grupa kontrolna (karbamazepina o standardowym uwalnianiu) N=25 (16%) w związku z utratą danych dotyczących oceny zdolności poznawczych po 6 miesiącach obserwacji.		

**Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny (o standardowym uwalnianiu) w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki lub u pacjentów wymagających zmiany leku (w tabeli przedstawiono dane tylko dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych) [12].**

Analizowany parametr	Grupa badana Lewetyracetam N=138	Grupa kontrolna Karbamazepina (o standardowym uwalnianiu) N=84
<b>Wiek (lata), średnia (SD)</b>	47,3 (20,3)	48,8 (18,3)
<b>Płeć, n (%)</b>		
<b>Mężczyźni</b>	71 (51,0)	50 (60,0)
<b>Kobiety</b>	67 (49,0)	34 (40,0)
<b>Czas trwania edukacji &gt;10 lat, n (%)</b>	43 (31,2)	14 (16,7)

<b>Wiek, w którym wystąpił pierwszy napad padaczkowy, średnia (SD)</b>	46,1 (20,4)	45,8 (19,2)
<b>Czas trwania epilepsji (lata), średnia (SD)</b>	1,1 (3,6)	2,6 (19,2)
<b>Rodzaj padaczki, n (%)</b>		
<b>Idiopatyczna</b>	40 (29,0)	21 (25,0)
<b>Kryptogenna</b>	34 (25,0)	22 (26,0)
<b>Objawowa</b>	64 (46,0)	41 (49,0)
<b>Etiologia napadów padaczkowych, n (%)</b>		
<b>Naczyniowa</b>	35 (55,0)	17 (42,0)
<b>Uraz</b>	13 (20,0)	11 (27,0)
<b>Guz</b>	7 (11,0)	5 (12,0)
<b>Zakażenie</b>	1 (1,0)	0 (0,0)
<b>Rozwojowa</b>	2 (3,0)	3 (7,0)
<b>Inna</b>	6 (9,0)	5 (12,0)
<b>Patologiczny zapis EEG</b>	80 (60,0)	44 (52,0)
<b>Liczba dni, w czasie których wystąpiły napady padaczkowe, średnia (SD)</b>	6,2 (17,5)	4,6 (11,4)



## 16.6. Badania nieopublikowane

Tabela 71. Charakterystyka badań nieopublikowanych [32]-[35].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[33]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00150709. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A multi-center, open-label, long-term, follow-up study of the safety and efficacy of levetiracetam (Ucb L059) in children with epilepsy. <u>Sponsor badania:</u> UBC, Inc.	Nierandomizowane badanie interwencyjne, fazy III, bez grupy kontrolnej, bez zamaskowania.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek do 16. roku życia,</li> <li>napady padaczkowe częściowe,</li> <li>ukończone badanie kliniczne N151 lub inne dotyczące stosowania lewetyracetamu u dzieci.</li> </ul>	N=238	Lewetyracetam. Brak szczegółowego opisu schematu leczenia i postaci leku <sup>^</sup> . Czas trwania leczenia/ obserwacji: brak danych.	luty 1998/ styczeń 2006
[32]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01210690. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Observational sentinel sites study in infants younger than 12 months who are prescribed treatment with Keppra® (levetiracetam) oral solution in usual clinical practice. <u>Sponsor badania:</u> UCB, Inc.	Prospektywne badanie obserwacyjne, kohortowe.	Badanie w toku Etap: brak rekrutacji pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 1. do 11. miesiąca życia,</li> <li>zdiagnozowana padaczka.</li> </ul>	N=100	Lewetyracetam w postaci roztworu doustnego (brak danych dotyczących dawkowania leku). Czas trwania leczenia/ obserwacji: 12 miesięcy i 2 tygodnie.	styczeń 2011/ luty 2014
[34]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00614549. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Long-term evaluation of the efficacy and safety of levetiracetam in routine clinical practice in the Czech and Slovak Republics, Hungary, and Romania - non-interventional study. <u>Sponsor badania:</u> UCB, Inc.	Prospektywne badanie obserwacyjne, kohortowe.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 4. roku życia,</li> <li>zdiagnozowane napady częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia (pacjenci od 16. roku życia poddani monoterapii, pacjenci od 4. roku życia poddani terapii wspomagającej), młodzieńcza padaczka miokloniczna lub uogólnione napady toniczno-kloniczne w uogólnionej padaczce idiopatycznej (pacjenci od 12. roku życia poddani terapii wspomagającej).</li> </ul>	N=2 569	Lewetyracetam stosowany w monoterapii lub jako terapia wspomagająca (brak danych dotyczących postaci leku <sup>^</sup> ). Czas trwania leczenia/ obserwacji: 1 rok.	marzec 2007/ czerwiec 2009
[35]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00985348. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Randomized, monocenter, open label, two-way cross-over, single dose bioequivalence study of two oral formulations of levetiracetam in healthy male & female Japanese subjects. <u>Sponsor badania:</u> UCB, Inc.	Randomizowane badanie interwencyjne, fazy I, w układzie naprzemiennym, bez zamaskowania. Badanie oceniające biorównoważność.	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowi uczestnicy w wieku od 20. do 55. roku życia, ze wskaźnikiem BMI pomiędzy 18,0 a 28,0 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>	N=26	Grupa I: lewetyracetam w postaci syropu doustnego w pojedynczej dawce/ lewetyracetam w postaci tabletki doustnej w pojedynczej dawce 500 mg. Grupa II: lewetyracetam w postaci tabletki doustnej w pojedynczej dawce 500 mg/ lewetyracetam w postaci syropu doustnego w pojedynczej dawce. Czas trwania leczenia/ obserwacji: 36 godzin.	wrzesień 2009/ październik 2009



## 16.7. Opracowania (badania) wtórne

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 33 opracowania (badania) wtórne [90]-[128] dotyczących zastosowania lewetyracetamu w leczeniu padaczki. Odnaleziono:

- 7 raportów HTA opisanych w 8 referencjach [90]-[97],
- 24 przeglądy systematyczne opisane w 28 referencjach [98]-[125],
- 1 meta-analizę [127],
- 1 analizę zbiorczą [128].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 10 niniejszego opracowania.

Tabela 72. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [90]-[128].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<b>Raporty HTA</b>				
[94] CHMP 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w populacji dzieci.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką – populacja dzieci.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam.</b></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Włączono 8 badań klinicznych, żadne z badań nie dotyczy populacji dzieci, ale w badaniach uwzględniono pacjentów poniżej 18. roku życia.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>RCT:</u> lewetyracetam vs aktywne placebo: 1 badanie, <u>Non-RCT:</u> <b>lewetyracetam vs karbamazepina (monoterapia) – kontynuacja badania Brodie 2007,</b> lewetyracetam: 2 badania o akronimie SKATE, badanie prowadzone w Korei, badanie o akronimie KEEPER, badanie prowadzone w Niemczech, badanie pomostowe, (w raporcie nie podano dokładnych danych bibliograficznych badań).</p>	<p>Wyniki uwzględnionych badań klinicznych wykazały, że stosowanie lewetyracetamu u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia jest bezpieczne. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ dostępne dane są ograniczone. Dane uwzględnione w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego raportu HTA dotyczyły jedynie 125 dzieci i młodzieży.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie będące kontynuacją badania Brodie 2007, zawarte w raporcie HTA, które można było zidentyfikować, nie podano dokładnych danych bibliograficznych pozostałych włączonych badań (jest również prawdopodobne, że nie zostały one opublikowane) lub dotyczyły innej populacji i innej postaci leku.</p>
[92] CADTH 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu pacjentów z padaczką.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>PubMed</i>, <i>The Cochrane Library</i> (do <i>Issue 3</i> z 2011 roku), CRD, agencje HTA oraz internet. Uwzględniono 1 raport HTA, 2 przeglądy systematyczne, 4 badania kliniczne RCT, 7 badań non-RCT, 1 ocenę</p>	<p>W raporcie HTA wskazano, że badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych jest niewiele, stąd dostępne dane ograniczają możliwość</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania z zastosowaniem lewetyracetamu w</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> vs karbamazepina, lamotrygina.</p>	<p>ekonomiczną.</p> <p><u>Badania włączone:</u> RCT <b>lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu (monoterapia): Cho 2011, Brodie 2007,</b> lewetyracetam vs lamotrygina: Labiner 2009, lewetyracetam vs okskarbazepina: Coppola 2007, non-RCT lewetyracetam vs walproinian sodu: Shallcross 2011, lewetyracetam vs topiramat: Bootsma 2008, Bootsma 2006, różne leki przeciwpadaczkowe: Cramer 2010, Helmstaedter 2008, Arif 2010, Zeber 2010.</p>	<p>wyciągnięcia wniosków. W 2 badaniach RCT wyniki wskazują, że lewetyracetam jest podobnie skuteczny co karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu i lamotrygina w zakresie redukcji napadów padaczkowych u dorosłych pacjentów. Ponadto, są przesłanki, że pacjenci leczeni lewetyracetamem są bardziej skłonni do kontynuowania leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących inne leki przeciwpadaczkowe.</p>	<p>porównaniu do karbamazepiny: Cho 2011, Brodie 2007, zawarte w raporcie HTA, nie uwzględniono pozostałych badań nieodpowiadających założeniom niniejszej analizy (inne wskazanie lub komparator lub schemat leczenia).</p>
[96] HAS 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu padaczki w warunkach praktyki klinicznej w celu przedłużenia zezwolenia na częściową refundację leku.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką (dorośli i dzieci), głównie z napadami częściowymi.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> w monoterapii lub w terapii wspomagającej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Uwzględniono 2 badania obserwacyjne dotyczące stosowania lewetyracetamu w leczeniu padaczki.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak konkretnych danych bibliograficznych</p>	<p>W ramach 2 badań obserwacyjnych prowadzonych z udziałem pacjentów z padaczką leczonych lewetyracetamem w ramach monoterapii lub terapii wspomagającej wykazano skuteczność leczenia w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych i wzrostu odpowiedzi na leczenie. Większość pacjentów leczono z powodu napadów częściowych, analizowane populacje obejmowały zarówno dorosłych, jak i dzieci. Lewetyracetam był również dobrze tolerowany przez pacjentów. W oparciu o wyniki obu badań agencja HAS rekomendowała przedłużenie zezwolenia na częściową refundację leku.</p>	<p>W raporcie HTA nie podano dokładnych danych bibliograficznych badań (o ile zostały opublikowane).</p>
[97] SMC 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub nie u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 16 lat w ramach monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nie).</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> w monoterapii vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Uwzględnione główne badania kliniczne RCT, podwójnie zamaskowane, w którym porównywano lewetyracetam z karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nie) u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 16 lat.</p> <p><u>Badania włączone (RCT):</u> <b>lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu: Brodie 2007.</b></p>	<p>W uwzględnionym w raporcie HTA badaniu klinicznym wykazano, że lewetyracetam w dawce 1 000 mg/dobę był porównywalnie skuteczny (<math>p&gt;0,05</math>) do karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 400 mg/dobę w zakresie całkowitej redukcji częstości napadów padaczkowych w ciągu 6 i 12 miesięcy leczenia. Lewetyracetam był również dobrze tolerowany przez pacjentów, częściej wywoływał działania niepożądane natury psychicznej (depresję, nerwowość, bezsenność), ale rzadziej wywoływał reakcje skórne i zaburzenia żołądkowo-jelitowe w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu. Na podstawie wyników badania zalecane jest stosowanie lewetyracetamu w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi lub nie u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, zarówno w postaci tabletek, jak i roztworu doustnego.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania Brodie 2007 zawarte w raporcie HTA.</p>
[95] HAS 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w monoterapii</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Włączono 2 główne badania kliniczne RCT, podwójnie zamaskowane, w jednym z nich lewetyracetam porównywano z karbamazepiną o</p>	<p>Wyniki badania klinicznego wykazały, że lewetyracetam w dawkach 1 000 – 3 000 mg/dobę jest podobnie skuteczny (<math>p&gt;0,05</math>) co</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania Brodie 2007, zawarte w</p>

Ref. / Autor / Rok	Cel opracowania / analizowana populacja / interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania / badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>nowo zdiagnozowanej padaczki (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez) oraz w terapii wspomagającej leczenie napadów mioklonicznych w przebiegu młodzieńczej padaczki mioklonicznej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez) w wieku co najmniej 16 lat oraz pacjenci z napadami mioklonicznymi w przebiegu młodzieńczej padaczki uogólnionej mioklonicznej w wieku co najmniej 12 lat.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> w monoterapii vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu, <b>lewetyracetam</b> jako terapia wspomagająca vs aktywne placebo.</p>	<p>kontrolowanym uwalnianiu w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez), a w drugim badaniu lewetyracetam porównywano z aktywnym placebo w ramach terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych mioklonicznych w przebiegu padaczki uogólnionej idiopatycznej. Uwzględniono również kontynuację obu badań (badanie objęło pacjentów z obu badań RCT).</p> <p><u>Badania włączone (RCT):</u> <b>lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu: Brodie 2007 (N01061),</b> lewetyracetam vs aktywne placebo: Noachtar 2008 (N166), <u>kontynuacja (badań N01061 i N166):</u> lewetyracetam: Deplanty 2012 (N167).</p>	<p>karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu w dawkach 400 – 1 200 mg/dobę w zakresie całkowitej redukcji napadów padaczkowych w okresie 6 i 12 miesięcy leczenia nowo zdiagnozowanej padaczki (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez). Większy odsetek pacjentów rezygnował z leczenia lewetyracetamem z powodu braku skuteczności klinicznej, ale mniejszy odsetek pacjentów rezygnował z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych, w porównaniu do karbamazepiny w kontrolowanym uwalnianiu.</p> <p>Lewetyracetam stosowany w dawkach 1 000, 2 000, 3 000 mg/dobę okazał się istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) bardziej skuteczny w porównaniu do aktywnego placebo w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych mioklonicznych w przebiegu padaczki uogólnionej idiopatycznej w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, redukcji częstości napadów padaczkowych i odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych. Profil bezpieczeństwa lewetyracetamu był porównywalny do placebo. Ze względu na wykazaną w badaniach klinicznych efektywność lewetyracetamu jest on rekomendowany w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez) oraz w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych mioklonicznych w przebiegu młodzieńczej padaczki mioklonicznej.</p>	<p>raporcie HTA, nie uwzględniono pozostałych badań, ponieważ nie odpowiadały założeniom niniejszej analizy, dotyczyły populacji pacjentów z napadami mioklonicznymi w przebiegu padaczki uogólnionej idiopatycznej.</p>
[93] AHRQ 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Planowane jest przeszukanie baz: <i>Medline</i> (od 1950 roku) i <i>CENTRAL</i>. Przeszukane zostaną również doniesienia konferencyjne zawarte w czasopismach: <i>Epilepsia</i>, <i>European Journal of Neurology</i>, <i>Neurology</i>, <i>Annals of Neurology</i> and <i>Journal of Neurology</i>. Uwzględnione zostaną badania kliniczne RCT.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Dotychczas nie włączono żadnych badań.</p>	<p>Publikacja jest protokołem przyszłego przeglądu systematycznego, z tego względu nie zawiera wyników.</p>	<p>W raporcie HTA nie uwzględniono dotychczas żadnych badań klinicznych.</p>
[90] NICE 2012 (aktualizacja [91] NICE 2004)	<p><u>Cel opracowania:</u> Wytyczne dotyczące leczenia padaczki.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką (różne rodzaje napadów).</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (<b>lewetyracetam</b>,</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Wytyczne zostały opracowane przez <i>National Clinical Guideline Centre</i> we współpracy z personelem medycznym oraz pacjentami i ich opiekunami.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Wytyczne NICE zalecają stosowanie: karbamazepiny, lamotryginy, okskarbazepiny, walproinianu sodu w I linii oraz klobazamu, lamotryginy, lewetyracetamu, walproinianu sodu i topiramatu w ramach terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych toniczno-klonicznych, lewetyracetamu, walproinianu sodu, topiramatu w I linii lub w terapii wspomagającej leczenie napadów mioklonicznych, ewentualnie w</p>	<p>W raporcie HTA nie przedstawiono danych bibliograficznych publikacji, w oparciu o które powstały wytyczne.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	karbamazepina, lamotrygina, okskarbazepina, topiramát, walproinian sodu, gabapentyna, tiagabina, wiganbatryna, klobazam, klonazepam, piracetam, zonisamid, octan eslikarbazepiny, lakozamid, fenobarbital, fenytoina, pregabalina).		terapii wspomagającej można stosować klobazam, klonazepam, piracetam, zonisamid, karbamazepinę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, walproinian sodu w I linii, karbamazepinę, klobazam, gabapentynę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, walproinian sodu, topiramát w terapii wspomagającej leczenie napadów ogniskowych, ewentualnie w terapii wspomagającej można stosować octan eslikarbazepiny, lakozamid, fenobarbital, fenytoinę, pregabalinę, tiagabinę, wiganbatrynę, zonisamid.	
<b>Przeglądy systematyczne</b>				
[102] Verrotti et al. 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena dostępnych danych dotyczących skuteczności klinicznej, tolerancji oraz bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu u dzieci i młodzieży z różnymi rodzajami napadów padaczkowych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dzieci i młodzież z różnymi rodzajami padaczki (napady częściowe, napady uogólnione, padaczka lekooporna, zespoły padaczkowe).</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> w monoterapii i w terapii wspomagającej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy <i>Medline i PsychLit</i> w okresie do października 2009 roku. Uwzględniono badania kliniczne dotyczące stosowania lewetyracetamu w populacji dzieci z różnymi rodzajami zespołów padaczkowych i napadów padaczkowych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>RCT</u> lewetyracetam vs aktywne placebo: Glauser 2006, Berkovic 2007, non-RCT: lewetyracetam: Coppola et al., 2004, Mandelbaum 2005, Krief 2008, Perry 2007, Grosso 2007, Khurana 2007, Bello-Espinosa 2003, Lagae 2005, Allder 2002, Barron 2002, Hoviga 2001, Glauser 2002, Nakkern 2003, Opp 2005, Callenbach 2008, Peake 2007, von Stuelpnagel 2007, Koukkari 2004, Verrotti 2007, Kossoff 2007, Grasso 2007, Verrotti 2008, Specchio 2008, Perry 2008.</p>	Wyniki przeglądu wskazują, że lewetyracetam może być stosowany w monoterapii, jak również w terapii wspomagającej leczenie padaczki u dzieci. Skuteczna dawka leku wynosi od 40 mg/kg/dzień do 80 mg/kg/dzień, czasem mogą być wymagane wyższe dawki (do 110-140 mg/kg/dzień). W leczeniu wspomagającym pacjenci zarówno z padaczką ogniskową jak i uogólnioną reagują na lewetyracetam w 30-70% (≥50% redukcja częstotliwości napadów) z długoterminowym okresem beznapadowym, nawet w przypadku padaczek lekoopornych. Ponadto, lewetyracetam jest dobrze tolerowany. Działania niepożądane występujące po jego zastosowaniu mają łagodne lub umiarkowane nasilenie, ustępują po przerwaniu leczenia, a czasem nawet przemijają w czasie leczenia.	W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom niniejszej analizy (dotyczyły innej populacji lub stosowano tabletki).
[101] Lyseng-Williamson 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> Oceny efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu padaczki.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> w monoterapii i w terapii wspomagającej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Medline, Embase, AdisBase</i>, odniesienia bibliograficzne, rejestry badań, strony internetowe (np. producentów leków), kontaktowano się z producentem, w okresie od 1990 do 1 lutego 2011 roku. Uwzględniono badania kliniczne dotyczące zastosowania lewetyracetamu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>RCT</u> lewetyracetam vs aktywne placebo: Ben-Menachem 2000, Cereghino 2000, Shorvon 2000, Glauser 2006, Wu 2009, Piña-Garza 2009, Cramer 2000, Zhou 2008, Levihson 2009, de la Loge 2010, Noachtar 2008 (napady miokloniczne w padaczce uogólnionej idiopatycznej)), Berkovic 2007,</p> <p><b>lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu: Brodie 2007,</b> <u>kontynuacje:</u> Bauer 2006, Ben-Menachem 2003, Piña-Garza 2010, non-RCT: Steinhoff 2007, Morrell 2003, Kwan 2010, White 2003, Shallcross 2011.</p>	Efektywność kliniczną lewetyracetamu w zakresie redukcji napadów padaczkowych potwierdzono w wielu badaniach klinicznych u pacjentów z padaczką lekooporną, zarówno dorosłych, jak i u dzieci. Lewetyracetam stosowany w monoterapii jest nieco mniej skuteczny klinicznie w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką. Działania niepożądane związane z leczeniem były stosunkowo często obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu, jednak odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane z leczeniem, był porównywalny w grupie leczonej lewetyracetamem i w grupie otrzymującej placebo (p>0,05), przy czym nasilenie większości działań niepożądanych było łagodne lub umiarkowane. Dodatkowo lewetyracetam nie powoduje zaburzeń	W analizie klinicznej uwzględniono badanie Brodie 2007, zawarte w przeglądzie systematycznym, pozostałych badań nie uwzględniono, ponieważ nie odpowiadały założeniom niniejszej analizy (dotyczyły innej populacji lub stosowano tabletki).

Ref. / Autor / Rok	Cel opracowania / analizowana populacja / interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania / badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			zdolności poznawczych lub polekowego przyrostu masy ciała, zwiększa jednak ryzyko wystąpienia zaburzeń behawioralnych u pacjentów.	
[108] DeSmedt et al. 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> (monoterapia i terapia wspomagająca).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline</i>, wytyczne, doniesienia konferencyjne oraz materiały dostarczone przez producenta leku.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>RCT:</u> lewetyracetam vs aktywne placebo: Ben-Menachem 2000, Cereghino 2000, Shorvon 2000, Grant 2000, Betts 2000, Boon 2002, Glauser 2006, Rosenfeld 2006 i Verdu 2005 (napady miokloniczne w padaczcze uogólnionej idiopatycznej), Ramael 2006 (dożylnie podanie lewetyracetamu) Lewetyracetam vs karbamazepina: Ben-Menachem 2006, <u>non-RCT:</u> Krakow 2001, Glauser 2002, Long 2003, Meencke 2006, Morrel 2003 i Ferrendelli 2003 (KEEPER), Genton 2006 (SKATE), Resor 2002, Rocamora 2006, White 2003, Labate 2006, Hunt 2006, Hirsch 2002, Depondt 2006, Cohen 2003, Ben-Menachem 2003, Bauer 2006, Alsaasi 2005.</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na skuteczność kliniczną lewetyracetamu w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych i wzrostu odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie. Lewetyracetam jest skuteczny klinicznie również w długim okresie leczenia. Profil bezpieczeństwa lewetyracetamu jest dobry, podobnie jak jego właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory, inna metodyka, inna populacja, badanie opublikowane tylko w abstrakcie konferencyjnym, stosowano tabletki).</p>
[103] Longo et al. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności leczenia lewetyracetamem pacjentek w ciąży chorujących na padaczkę.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjentki w ciąży ze zdiagnozowaną padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> (monoterapia i terapia wspomagająca).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>PubMed</i> (1966 – czerwiec 2009) oraz referencję odnalezionych publikacji włączonych do przeglądu systematycznego. Uwzględniono badania kliniczne dotyczące leczenia padaczki u kobiet w ciąży, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone (serie przypadków):</u> lewetyracetam: Long 2003, Long 2006.</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że u 2% dzieci kobiet leczonych lewetyracetamem wystąpiły poważne wady wrodzone, a u 4,8% wystąpiły mniej poważne zaburzenia, należy jednak podkreślić, że u wszystkich tych kobiet stosowano politerapię, zawierającą lewetyracetam. U kobiet w ciąży leczonych w ramach politerapii zaleca się stosowanie kwasu foliowego i kontrolę stężeń przyjmowanych leków we krwi.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (stosowano tabletki).</p>
[98] French et al. 2001	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką, z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> vs aktywne placebo (monoterapia i terapia wspomagająca).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Włączono 4 badania kliniczne RCT, w których porównywano lewetyracetam z aktywnym placebo, dodatkowo uwzględniono inne badania i kontynuacje badań w celu oszacowania długoterminowego leczenia lewetyracetamem. W badaniach uczestniczyli pacjenci z padaczką, z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi. Brak danych jakie bazy przeszukano i w jakim okresie czasu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak konkretnych danych bibliograficznych</p>	<p>Wynik przeglądu systematycznego wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem lewetyracetamu są: senność, osłabienie, zawroty głowy, pojawiają się one głównie w pierwszym miesiącu leczenia. Lewetyracetam był dobrze tolerowany przez pacjentów, zarówno tych z padaczką, jak i z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupie leczonej lewetyracetamem było niewiele większe w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących aktywne placebo. Zatem, profil bezpieczeństwa lewetyracetamu jest dobry.</p>	<p>W przeglądzie systematycznym nie podano konkretnych danych bibliograficznych uwzględnionych badań.</p>
[99] Cramer et al. 2003	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leczenia lewetyracetamem na zachowanie pacjentów z padaczką, z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Włączono badania kliniczne, w których porównywano lewetyracetam z aktywnym placebo, dodatkowo uwzględniono inne badania i kontynuacje badań w celu oszacowania długoterminowego leczenia lewetyracetamem. W badaniach uczestniczyli pacjenci z padaczką, z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi. Brak danych jakie bazy przeszukano i w jakim</p>	<p>Zaburzenia behawioralne (afektywne, psychotyczne lub samobójcze) u pacjentów leczonych lewetyracetamem występowały istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) częściej u chorych z padaczką niż zaburzeniami poznawczymi lub lękowymi. W badaniach klinicznych wykazano, że</p>	<p>W przeglądzie systematycznym nie podano konkretnych danych bibliograficznych uwzględnionych badań.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką, z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> vs aktywne placebo (monoterapia i terapia wspomagająca).</p>	<p>okresie czasu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak konkretnych danych bibliograficznych</p>	<p>zaburzenia behawioralne (takie jak: depresja, nerwowość, wrogość, lęk, chwiejność emocjonalna) ogółem występowały istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) częściej w grupie leczonej lewetyracetamem niż w grupie otrzymującej placebo wśród pacjentów z padaczką. Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w przypadku zaburzeń psychotycznych oraz samobójczych.</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że zaburzenia behawioralne występowały rzadziej u pacjentów leczonych lewetyracetamem w porównaniu do chorych otrzymujących inne leki przeciwpadaczkowe.</p>	
<p><b>[110] Glauser 2004</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leczenia przeciwpadaczkowego na ryzyko występowania zaburzeń zachowania lub zaburzeń psychicznych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką – populacja dzieci i młodzieży.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe w monoterapii i terapii wspomagającej (<b>lewetyracetam</b>, lamotrygina, okskarbazepina, topiramát, gabapentyna, kwas walproinowy, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, zonisamid).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline</i> w na początku 2004 roku. Uwzględniono badania kliniczne i inne doniesienia naukowe zawierające dane dotyczące wpływu leków przeciwpadaczkowych na ryzyko występowania zaburzeń zachowania lub zaburzeń psychicznych.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p><u>RCT:</u> gabapentyna vs aktywne placebo: Appleton 1999, lamotrygina vs aktywne placebo: Eriksson 1999, Duchowny 2002, topiramát vs aktywne placebo: Elterman 1999, Schadeo 1999 (zespół Lennox-Gastaut), okskarbazepina vs aktywne placebo: Glauser 2000, okskarbazepina vs fenytoina: Guerreiro 1997, fenobarbital vs fenytoina vs walproinian sodu: Thilothammal 1996, fenobarbital vs fenytoina vs walproinian sodu vs karbamazepina: de Silva 1996, fenobarbital vs prymidon vs walproinian sodu: Herrnaz 1984, fenobarbital vs walproinian sodu vs aktywne placebo: Mamelle 1984, walproinian sodu vs etozuksymid: Callaghan 1982, kwas walproinowy vs etozuksymid: Sato 1982,</p> <p><u>non-RCT:</u> lewetyracetam: Glauser 2002, Gustafson 2001, Strunc 2001, Faircloth 2001, Herranz 2003, Tan 2004, gabapentyna: Appleton 1999, Korn-Merker 2000, karbamazepina vs wiganatryna: Zamponi 1999, walproinian sodu: Herranz 1982, Sherard 1980, walproinian sodu vs karbamazepina: Verity 1995, lamotrygina: Farrell 1997, Duchowny 2002, Besag 1997, Coppola 1997, topiramát: Ritter 2000, Glauser 2000 i Guerreiro 1999 i Coppola 2002 (zespół Lennox-Gastaut), Glauser 1998, Glauser 2000 i Thijs 2001 (zespół West'a), Uldall 1999.</p>	<p>Zaburzenia behawioralne są częste w populacji dzieci z padaczką leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, dlatego tak istotne jest właściwe dobranie leku. Rodzaj leków, ich ilość oraz połączenie i częstość stosowania wpływają na ryzyko wystąpienia zaburzeń behawioralnych i psychicznych. Fenobarbital nie powinien być stosowany w leczeniu przeciwpadaczkowym dzieci w I i II linii leczenia, ze względu na jego negatywny wpływ na zachowanie pacjentów, powoduje on nadaktywność lub depresję. Pozostałe leki przeciwpadaczkowe w mniejszym stopniu wpływają negatywnie na zachowanie dzieci i zwykle wywołują sedację. Ponadto, stosowanie karbamazepiny wiąże się z ryzykiem wystąpienia depresji, a przyjmowanie lamotryginy, lewetyracetamu i topiramatu oraz w większym stopniu zonisamidu wiąże się z ryzykiem wystąpienia psychozy.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory lub inne populacje lub stosowano tabletki).</p>
<p><b>[120] Guerrini et al. 2012</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpadaczkowych w populacji dzieci i młodzieży.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>PubMed</i> w okresie od 1 stycznia 1989 do 1 stycznia 2011 roku. Uwzględniono badania kliniczne oraz inne doniesienia naukowe w języku angielskim, które dotyczyły występowania działań niepożądanych w populacji dzieci po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych</p>	<p>Leki przeciwpadaczkowe wywołują działania niepożądane, które mogą zależeć od wielkości dawki np. ospałość, zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia koordynacji i niewyraźne widzenie, które zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki leku</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały</p>



Ref. / Autor / Rok	Cel opracowania / analizowana populacja / interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania / badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką – populacja dzieci i młodzieży.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe w monoterapii i terapii wspomagającej</p> <p><b>(lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna, felbamat, pregabalina, rufinamid, stiripentol, zonisamid, octan eslikarbazepiny, lakozamid).</b></p>	<p>(lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna, felbamat, pregabalina, rufinamid, stiripentol, zonisamid, octan eslikarbazepiny, lakozamid).</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania RCT: lewetyracetam vs aktywne placebo: Levison 2009, wigabatryna vs aktywne placebo: Dalla Bernardina 1995, tiagabina vs aktywne placebo: Sackellares 2002, tiagabina (porównanie różnych dawek): Uldall 2000, topiramát (porównanie różnych dawek): Arroyo 2005, stiripentol vs aktywne placebo: Chiron 2000, <u>badania non-RCT:</u> lewetyracetam: Verotti 2010, gabapentyna: Appleton 2001, Korn-Merker 2000, Mikati 1998, Gijzen 2009, wigabatryna: Conway 2008, Pearl 2009, Wheless 2009, Thelle 2011, lamotrygina: Das 2003, Piña-Garza 2008, Messenheimer 2002, Zesiewicz 2006, Sotero 2000, Dooley 1996, okskarbazepina: Martinez 2006, Bourgeois 2005, Northam 2005, topiramát: Rosenfeld 1999, Cho 2009, Mohamed 2000, Gross-Tsur 2004, Kim 2010, felbamat: Grosso 2008, Gay 1995, Kerrick 1995, Sparagana 2001, lakozamid: Gavatha 2001, Guilhoto 2001, pregabalina: Jan 2009, rufinamid: Vendrame 2010, stiripentol: Perez 1999, Inoue 2009, zonisamid: Kluger 2008, Shinnar 2009.</p>	<p>lub wolniejszym zwiększaniu dawki lub zmniejszeniu liczby stosowanych leków lub po zamianie na inny lepiej tolerowany lek. Niektóre działania niepożądane np. skórne, hematologiczne, dotyczące funkcjonowania wątroby, są częstsze u dzieci i wymagają wycofania leku przeciwpadaczkowego w celu ustąpienia objawów. Można je jednak przewidzieć i zapobiec im, ponieważ znane są czynniki predykcyjne np. choroba autoimmunologiczna, występowanie takich działań niepożądanych w rodzinie, wcześniejsze występowanie reakcji alergicznych.</p>	<p>założeń analizy (inne komparatory, inna populacja, inny schemat leczenia, stosowano tabletki).</p>
<p><b>[111]-[112] French et al. 2004</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki oraz padaczek z napadami uogólnionymi.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką nowo zdiagnozowaną oraz padaczką z napadami uogólnionymi – populacja dzieci i dorosłych.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe w monoterapii i terapii wspomagającej</p> <p><b>(lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, topiramát, okskarbazepina, tiagabina, zonisamid).</b></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Medline, Current Contents, Cochrane Library</i>, w okresie od stycznia 1987 do września 2002 roku. Uwzględniono badania kliniczne oraz inne doniesienia naukowe dotyczące oceny efektywności klinicznej nowych leków przeciwpadaczkowych: lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, topiramát, okskarbazepina, tiagabina, zonisamid.</p> <p><u>Badania włączone (RCT):</u> okskarbazepina vs fenytoina: Bill 1997, Guerreiro 1997, okskarbazepina vs walproionian sodu: Christie 1997, okskarbazepina vs karbamazepina: Dam 1989, lamotrygina vs karbamazepina: Brodie 1995, Brodie 1999, lamotrygina vs fenytoina: Steiner 1999, lamotrygina vs aktywne placebo: Frank 1999, gabapentyna: Chadwick 1998 (porównanie różnych dawek), topiramát: Eilliam 2003 (porównanie różnych dawek), topiramát vs karbamazepina vs walproionian: Privitera 2003.</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że gabapentyna, lamotrygina, topiramát i okskarbazepina są efektywne klinicznie w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi lub mieszanymi u dorosłych i młodzieży. Lamotrygina jest również skuteczna klinicznie w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami nieświadomości u dzieci. Brak wystarczających dowodów na efektywność kliniczną analizowanych w przeglądzie leków przeciwpadaczkowych w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki uogólnionej idiopatycznej. Brak również danych dotyczących efektywności klinicznej lewetyracetamu, tiagabiny i zonisamidu w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki. Zatem, w chwili przeprowadzania omówionego przeglądu nie było wystarczających dowodów na to, aby lewetyracetam był zalecany jako terapia wspomagająca w leczeniu dorosłych pacjentów z napadami uogólnionymi oraz dzieci z padaczką lekooporną.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory, inna populacja, inna metodyka, stosowanie tabletek).</p>



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<p>[116] Glauser et al. 2006 [117] Glauser et al. 2013 (aktualizacja)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Wytyczne i ocena efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych stosowanych w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką, wcześniej nieleczeni. <u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe w monoterapii (<b>lewetyracetam</b>, karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, kwas walporinowy, wigabatryna, acetazolamid, hormon adrenokortykotropowy, barbeksaklon, beklamid, klobazam, klonazepam, klorazepat, diazepam, etozuksymid, etoina, felbamt, lorazepam, mefenytina, mefenobarbital, metzoksymid, nitrazepam, fenacemid, fenetyryd, fenobarbital, fenzyksymid, fenytoina, pregabalina, prymidon, progabid, sultiam, zonisamid, kwas 4-amino-3-hydroksybutyrynowy).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Medline, Current Contents, Cochrane Library</i> (1940 – lipiec 2005), aktualizacja w okresie od lipca 2005 do marca 2012 roku. Uwzględniono badania kliniczne RCT i inne doniesienia naukowe dotyczące efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych stosowanych w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki, w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. <u>Badania włączone (RCT):</u> gabapentyna vs aktywne placebo: Trudeau 1996 (napady nieświadomości), Burgeois 1998 (BECTS), gabapentyna (w różnych dawkach): Chadwick 1998, gabapentyna vs lamotrygina: Brodie 2002, wigabatryna vs karbamazepina: Chadwick 1999, Kalviainen 1995, Tanganelli 1996, Zamponi 1999, karbamazepina vs gabapentyna vs lamotrygina: Rowan 2005, karbamazepina vs fenobarbital vs fenytoina vs prymidon: Mattson 1985, karbamazepina vs walproinian: Mattson 1992, Richens 1994, Loiseau 1984, Prevey 1996, Verity 1995, karbamazepina vs lamotrygina: Brodie 1995, Nieto-Barrera 2001, Reunanen 1996, Brodie 1999, karbamazepina vs klonazepam: Mikkelsen 1981, karbamazepina vs fenobarbital: Mitchell 1987, karbamazepina vs fenytoina: Ramsay 1983, Pulliainen 1994, Pulliainen 1995, CSGCE 1998, karbamazepina vs remacemid: Brodie 2002, lamotrygina vs fenytoina: Steiner 1990, lamotrygina vs aktywne placebo: Frank 1999 (napady nieświadomości), lamotrygina vs kwas walproinowy: Coppola 2004, okskrabazepina vs karbamazepina: Dam 1989, okskrabazepina vs fenytoina: Bill 1997, Aikia 1992, Guerreiro 1997, okskrabazepina vs walproinian sodu: Christie 1997, fenytoina vs walproinian: Turnbull 1985, Turnbull 1982, Rastogi 1991, Craig 1994, Ramsay 1992, fenytoina vs prymidon: Nolte 1980, karbamazepina vs fenobarbital vs fenytoina vs walproinian sodu: Heller 1995, karbamazepina vs fenobarbital vs fenytoina vs walproinian sodu: Callaghan 1985, de Silva 1996, karbamazepina vs fenobarbital vs walproinian: Forsythe 1991, Berg 1993, fenobarbital vs fenytoina vs walproinian sodu: Thilothammal 1996, walproinian sodu vs etozuksymid: Callaghan 1982, Martinovic 1983, walproinian (w różnych dawkach): Sunqvist 1998, Sunqvist 1999, topiramát (w różnych dawkach): Gilliam 2003, Arroyo 2005, Glauser (w druku), topiramát vs karbamazepina vs walproinian: Privitera 2003, Wheless 2004, fenytoina vs fenetyryd: Gibberd 1982, fenobarbital vs mefenobarbital: Young 1986, sultiam vs aktywne placebo: Rating 2000. <u>Nowe badania RCT:</u></p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że w monoterapii dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi najefektywniejsze są: karbamazepina i fenytoina oraz w mniejszym stopniu kwas walporinowy, w przypadku dzieci: okskarbazepina, a w przypadku starszych pacjentów: gabapentyna i lamotrygina. Brak wiarygodnych danych pozwalających na ocenę efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych w monoterapii napadów padaczkowych: uogólnionych toniczno-klonicznych w populacji dorosłych pacjentów, napadów uogólnionych toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości w populacji dzieci oraz łagodnej padaczki dziecięcej z napadami w okolicy centralno-skroniowej (BECTS) i młodziej padaczki mioklonicznej. W ramach aktualizacji wykazano, że lewetyracetam i zonisamid są efektywne klinicznie w monoterapii napadów padaczkowych częściowych u dorosłych. Z kolei etozuksymid i kwas walproinowy są efektywne klinicznie w terapii napadów nieświadomości u dzieci. Nie wykazano więcej istotnych zmian w porównaniu do poprzedniej wersji przeglądu systematycznego.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie Brodie 2007 zawarte w przeglądzie systematycznym, pozostałych badań nie uwzględniono, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory, inne populacje, inne schematy leczenia, stosowano tabletki).</p>

Ref. / Autor / Rok	Cel opracowania / analizowana populacja / interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania / badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p><b>lewetyracetam vs karbamazepina: Brodie 2007,</b>  lewetyracetam vs okskarbazepina: Coppola 2007,  lewetyracetam vs placebo: Fattore 2011,  topiramet vs walproinian: Levisohn 2007,  topiramet vs fenytoina: Ramsay 2010,  karbamazepina vs gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, topiramet: Marson 2007a, b, c,  karbamazepina vs lamorygina: Saetre 2007,  lamotrygina vs karbamazepina, kwas walproinowy: Steinhoff 2005,  pregabalina vs lamotrygina: Kwan 2011,  karbamazepina vs wigabatryna: Sobaniec 2005,  etozuksymid vs kwas walproinowy vs lamotrygina: Glauser 2010,  karbamazepina vs zonisamid: Baulac 2012,  zonisamid (w różnych dawkach): Eun 2012.</p>		
[118] Vasquez et al. 2004	<p><u>Cel opracowania:</u>  Ocena efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych stosowanych w monoterapii padaczki.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u>  Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u>  Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca)  <b>(lewetyracetam,</b>  okskarbazepina, lamotrygina, gabapentyna, tiagabina, topiramet, zonisamid, felbamet) stosowane w monoterapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u>  Przeszukano bazę <i>Medline</i> oraz referencje włączonych do przeglądu publikacji. Uwzględniono badania kliniczne RCT oraz niższej wiarygodności z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych: lewetyracetam, okskarbazepina, lamotrygina, gabapentyna, tiagabina, topiramet, zonisamid, felbamet, stosowanych w monoterapii padaczki.</p> <p><u>Badania włączone (RCT):</u>  lewetyracetam vs aktywne placebo: Ben-Menachem 2000,  okskarbazepina vs aktywne placebo: Glauser 2000, Schachter 1999,  okskarbazepina vs karbamazepina: Dam 1989,  okskarbazepina vs walproinian sodu: Christie 1997,  okskarbazepina vs fenytoina: Bill 1997, Guerriero 1997,  okskarbazepina (w różnych dawkach): Beydoun 2000,  wigabatryna vs karbamazepina: Kalviainen 1995, Tanganelli 1996,  tiagabina vs aktywne placebo: Schachter 1195 (monoterapia),  topiramet (w różnych dawkach): Schadeo 1997,  gabapentyna (w różnych dawkach): Chadwick 1998, Bergey 1997,  gabapentyna vs lamotrygina: Brodie 2002,  lamotrygina vs karbamazepina: Brodie 1999, Brodie 1995, Reunanen 1996,  lamotrygina vs aktywne placebo: Frank 1999 (monoterapia),  karbamazepina vs fenobarbital vs fenytoina vs prymidon: Mattson 1985,  fenobarbital vs fenytoina vs karbamazepina vs walproinian sodu: Heller 1995, de Silva 1996,  felbamet vs walproinian: Faught 1993.</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że okskarbazepina i lamotrygina są skutecznymi klinicznie lekami przeciwpadaczkowymi, gdy są stosowane w monoterapii pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką. Okskarbazepina i lamotrygina wykazują skuteczność kliniczną również u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie było skuteczne w zakresie kontroli choroby. Ponadto, oba leki są równie skuteczne, jak standardowe leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenytoina, walproinian) oraz lepiej tolerowane przez pacjentów. W przypadku pozostałych leków przeciwpadaczkowych odnaleziono niewiele badań potwierdzających ich efektywność kliniczną w monoterapii padaczki, ale dostępne dane wskazują, że i one mogą być z powodzeniem stosowane w monoterapii padaczki.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory, inny schemat leczenia, inna populacja, stosowano tabletki).</p>
[100] Jankovic et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u>  Ocena efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych w populacji starszych pacjentów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u>  Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u>  Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca)</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u>  Przeszukano bazy: <i>CDSR, Medline, SCIndeks</i>. Uwzględniono badania kliniczne dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych w populacji starszych pacjentów i ryzyka wywołania przez nie działań niepożądanych, interakcji międzylekowych oraz ich właściwości farmakokinetycznych.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące efektywności klinicznej (nie uwzględniono poniżej badań dotyczących farmakokinetycznych właściwości leków):</u>  <u>RCT</u>  lamotrygina vs karbamazepina: Brodie 1999, Saetre 2007,  lamotrygina vs amitryptylina: Jose 2007,</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego dotyczą głównie profilu bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych i potencjalnych interakcji międzylekowych. Starszym pacjentom z zaburzeniami w funkcjonowaniu wątroby zaleca się leki przeciwpadaczkowe, które nie są metabolizowane w wątrobie np. lewetyracetam, natomiast u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek zaleca się takie leki przeciwpadaczkowe jak: karbamazepina lub kwas</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ dotyczyły innych komparatorów, innych populacji, innych chorób niż padaczka, podawano je dożylnie, dotyczyły właściwości</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><b>(lewetyracetam,</b> fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, topiramát, tiagabina, wiganbatryna, gabapentyna, zonisamid, felbamát, etozuksymid, pregabalina, fenobarbital, prymidon, klonazepam, lakozamid).</p>	<p>lamotrygina vs karbamazepina vs gabapentyna: Rowan 2005, karbamazepina vs gabapentyna: Martin 2001, fenytoina vs walproinian: Craig 1994, fenytoina vs walproinian vs lewetyracetam: Alvarez 2011, gabapentyna: Rowbotham 1998,  <u>Non-RCT</u>                      topiramát: Stefan 2008, Heo 2011, okskarbazepina: Valentini 2009, Gumbrevicius 2006, Dogan 2008, Ortenzi 2008, Kutulay 2003, Chaudhry 2008, Mahmud 2006, lamotrygina: Kemp 2007, fenytoina: York 1988, fosfenytoina: Adams 2006, lewetyracetam: Fattouch 2010 (stan epileptyczny, lewetyracetam podany dożylnie), lakozamid: Hoffer 2011, pregabalina: Erdogan 2011, Page 2008, felbamát: Kaufman 1997, O'Neil 1996, Brak autorów 1994.</p>	<p>walproinowy. Z kolei starsi pacjenci z zaburzeniami układu krążenia powinni unikać stosowania: fenytoiny, fosfenytoiny, karbamazepiny, okskarbazepiny, lamotryginy. Należy również zauważyć, że większość leków przeciwpadaczkowych wchodzi w interakcje międzylekowe oraz wpływa na enzymy wątrobowe lub białka osocza, co nie czyni z nich najlepszych opcji terapeutycznych dla starszych pacjentów, wyjątkami są gabapentyna, lewetyracetam i tiagabina.</p>	<p>farmakokinetycznych leków.</p>
<p><b>[104] Harden et al. 2009</b> <b>[105] Harden et al. 2009</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u>                      Wytyczne i ocena efektywności leczenia pacjentek w ciąży chorujących na padaczkę.  <u>Analizowana populacja:</u>                      Pacjentki w ciąży ze zdiagnozowaną padaczką.  <u>Analizowana interwencja:</u>                      Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca)  <b>(lewetyracetam,</b> okskarbazepina, lamotrygina, gabapentyna, topiramát, karbamazepina, walproinian, fenytoina, fenobarbital, prymidon).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u>                      Przeszukano bazy: <i>Medline, Medline-in-press, Current Contents, Biological Abstracts, BIOSIS</i>, w okresie 1985 – październik 2007 roku. Przeszukano również referencje odnalezionych i włączonych do przeglądu publikacji. Uwzględniono badania kliniczne dotyczące leczenia padaczki u pacjentek w ciąży.  <u>Badania włączone:</u>                      Badania dotyczące właściwości farmakokinetycznych i stężenia leków przeciwpadaczkowych we krwi ciężarnych pacjentek z padaczką.</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że suplementacja diet kwasem foliowym u pacjentek z padaczką będących w ciąży zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u ich dzieci. Brak wystarczających danych dotyczących wpływu leczenia przeciwpadaczkowego na ryzyko powikłań i krwotoków okołoporodowych. Prymidon oraz lewetyracetam przenikają do mleka matki w klinicznie istotnych ilościach, w przeciwieństwie do walproinianu, fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny. Cięża może wpłynąć również na wzrost klirensu i spadek stężenia lamotryginy, fenytoiny oraz karbamazepiny w surowicy krwi pacjentek, jak i spadek lewetyracetamu i okskarbazepiny. Z tego względu zalecane jest monitorowanie stężenia stosowanych leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi ciężarnych pacjentek.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały one zakresowi niniejszej analizy i dotyczyły właściwości farmakokinetycznych i stężenia leków przeciwpadaczkowych we krwi.</p>
<p><b>[106] Harden et al. 2009</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u>                      Wytyczne i ocena efektywności leczenia pacjentek w ciąży chorujących na padaczkę.  <u>Analizowana populacja:</u>                      Pacjentki w ciąży ze zdiagnozowaną padaczką.  <u>Analizowana interwencja:</u>                      Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca)  <b>(lewetyracetam,</b> okskarbazepina, lamotrygina, gabapentyna, topiramát,</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u>                      Przeszukano bazy: <i>Medline, Medline-in-press, Current Contents, Biological Abstracts, BIOSIS</i>, w okresie 1985 – październik 2007 roku. Przeszukano również referencje odnalezionych i włączonych do przeglądu publikacji.  <u>Badania włączone (non-RCT):</u>                      Bardy 1987, Gjerde 1988, Viinikainen 2006, Tomson 1994, Tanganelli 1992, Sawhney 1996, Otani 1985, Olafsson 1998.</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego nie wykazały większego ryzyka porodu za pomocą cięcia cesarskiego lub krwawienia w zaawansowanej ciąży lub przedwczesnego porodu u ciężarnych kobiet z padaczką. Ryzyko przedwczesnego porodu dotyczy jedynie ciężarnych kobiet leczonych przeciwpadaczkowo i palących tytoń. Brak napadów padaczkowych w okresie co najmniej 9 miesięcy przed ciążą wiąże się również z dużym prawdopodobieństwem, że w czasie ciąży pacjentki nie doświadczą napadów padaczkowych.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały one zakresowi niniejszej analizy i dotyczyły wpływu leków przeciwpadaczkowych ogółem na ciężarne pacjentki z padaczką.</p>

Ref. / Autor / Rok	Cel opracowania / analizowana populacja / interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania / badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	karbamazepina, walproinian, fenytoina, fenobarbital, prymidon).			
[107] Harden et al. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> Wytyczne i ocena efektywności leczenia pacjentek w ciąży chorujących na padaczkę.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjentki w ciąży ze zdiagnozowaną padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (<b>lewetyracetam</b>, okskarbazepina, lamotrygina, gabapentyna, topiramát, karbamazepina, walproinian, fenytoina, fenobarbital, prymidon).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Medline, Medline-in-press, Current Contents, Biological Abstracts, BIOSIS</i>, w okresie 1985 – październik 2007 roku. Przeszukano również referencje odnalezionych i włączonych do przeglądu publikacji.</p> <p><u>Badania włączone (non-RCT):</u> Arpino 2000, Bertollini 1985, Canger 1999, Eriksson 2005, Gaily 1990, Gaily 2004, Koch 1999, Marson 2007, Morrow 2006, Omtzigt 1992, Oyen 2007, Samren 1997, Vajda 2006, Vanoverloop 1992, Viinikainen 2006, Wide 2004, Wilhelm 1990.</p>	<p>Wyniki przeglądu wskazują, że ekspozycja na walproinian w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dzieci w porównaniu do karbamazepiny oraz prawdopodobnie do fenytoiny i lamotryginy. Istnieje również możliwość, że politerapia przyczynia się do rozwoju wad wrodzonych oraz gorszych wyników w zakresie zdolności poznawczych u dzieci kobiet z padaczką w porównaniu do monoterapii. Monoterapia walproinianem, fenytoiną lub fenobarbitem może wpływać na gorsze wyniki w zakresie zdolności poznawczych u dzieci kobiet z padaczką. Istnieje zwiększone ryzyko, że kobiety leczone przeciwpadaczkowo urodzą dzieci o mniejszej masie ciała i dzieci, które uzyskują ocenę w skali Apgar &lt;7 w pierwszej minucie po urodzeniu. Z powyższych względów zaleca się unikanie stosowania walproinianu i politerapii w pierwszym trymestrze ciąży w celu redukcji ryzyka rozwoju ciężkich wad wrodzonych oraz unikanie stosowania walproinianu, fenytoiny, fenobarbitalu i politerapii w ciągu całej ciąży, aby zmniejszyć ryzyko zaburzeń zdolności kognitywnych u dzieci.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały one zakresowi niniejszej analizy i dotyczyły wpływu leków przeciwpadaczkowych ogółem na ciężarne pacjentki z padaczką.</p>
[113] Bromley et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leczenia padaczki u ciężarnych pacjentek na rozwój dzieci.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Ciężarne pacjentki z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (<b>lewetyracetam</b>, karbamazepina, okskarbazepina, walproinian sodu, lamotrygina, topiramát, gabapentyna, wigabatryna, tiagabina, zonisamid, etozuksymid, klobazm, klonazepam, pregabalina, lakoamid, retygabina, rufinamid, sultiam, fenobarbital, fenytoina).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukane zostaną bazy: <i>Cocgrane Epilepsy Review Group „Specialized Register”, CENTRAL, Medline, Embase, Pharmline, Reprotox</i>, doniesienia konferencyjne z lat 2007 -2011 <i>League Against Epilepsy meetings (International Epilepsy Congress, European Congress on Epileptology, Asian and Oceanian EpilepsyCongress, Latin American Congress on Epilepsy) i Teratology meetings (The Teratology Society and European Teratology Society)</i>, suplementy <i>Epilepsia Journal</i> z lat 2007 – 2012 oraz referencje odnalezionych publikacji. Uwzględnione zostaną badania kliniczne RCT, badania obserwacyjne kohortowe oraz badania oparte na danych pacjentek z rejestrów szpitali/ ośrodków zdrowia.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Publikacja jest protokołem przeglądu systematycznego, który jest w trakcie realizacji. Brak jest wyników. Przegląd dotyczy wpływu leków przeciwpadaczkowych stosowanych w trakcie ciąży na rozwój dzieci pacjentek. Porównanie obejmie ciężarne pacjentki leczone przeciwpadaczkowo z nieleczonymi pacjentkami oraz z ciężarnymi kobietami niecierpiącym na padaczkę. Porównane zostaną również ciężarne pacjentki leczone przeciwpadaczkowo za pomocą monoterapii lub politerapii. Uwzględniony zostanie wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na zdolności poznawcze dzieci i ich rozwój.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań z protokołu przeglądu systematycznego, ponieważ nie zawiera on żadnych badań klinicznych i wyników.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[114] Pulman et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leczenia padaczki u ciężarnych pacjentek na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dzieci.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Ciężarne pacjentki z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) <b>(lewetyracetam,</b> karbamazepina, okskarbazepina, walproinian sodu, lamotrygina, topiramát, gabapentyna, wıgabatryna, tiagabina, zonisamid, etozuksymid, klobazm, klonazepam, pregabalina, lakozamid, retygabina, rufinamid, sultiam, fenobarbiton, fenytoina).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukane zostaną bazy: <i>Cocgrane Epilepsy Review Group „Specialized Register”, CENTRAL, Medline, Embase, Phamline, Reprotox</i>, doniesienia konferencyjne z lat 2007 -2011 <i>League Against Epilepsy meetings (International Epilepsy Congress, European Congress on Epileptology, Asian and Oceanian EpilepsyCongress, Latin American Congress on Epilepsy) i Teratology meetings (The Teratology Society and European Teratology Society)</i>, suplementy <i>Epilepsia Journal</i> z lat 2007 – 2012 oraz referencje odnalezionych publikacji. Uwzględnione zostaną badania kliniczne RCT, badania obserwacyjne kohortowe oraz badania oparte na danych pacjentek z rejestrów szpitali/ ośrodków zdrowia.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Publikacja jest protokołem przeglądu systematycznego, który jest w trakcie realizacji. Brak jest wyników. Przegląd dotyczy wpływu leków przeciwpadaczkowych stosowanych w trakcie ciąży na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dzieci pacjentek. Porównanie obejmie ciężarne pacjentki leczone przeciwpadaczkowo z nieleczonymi pacjentkami oraz z ciężarnymi kobietami niecierpiącym na padaczkę. Porównane zostaną również ciężarne pacjentki leczone przeciwpadaczkowo za pomocą monoterapii lub politerapii. Uwzględniony zostanie wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na ryzyko wystąpienia ciężkich oraz mniej poważnych wad wrodzonych u dzieci.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań z protokołu przeglądu systematycznego, ponieważ nie zawiera on żadnych badań klinicznych i wyników.</p>
[125] Perucca 2005	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu ekspozycji na leki przeciwpadaczkowe w czasie rozwoju płodowego na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dzieci pacjentek z padaczką.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Ciężarne pacjentki z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) <b>(lewetyracetam,</b> topiramát, gabapentyna, okskarbazepina, lamotrygina, karbamazepina, kwas walproinowy, fenobarbital, fenytoina).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>PubMed</i> w okresie 8 maja – 23 czerwca 2005 roku. Uwzględniono badania kliniczne oraz inne doniesienia naukowe w języku angielskim dotyczące wpływu leków przeciwpadaczkowych stosowanych w czasie ciąży na ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dzieci.</p> <p><u>Badania włączone (non-RCT, uwzględniały leczenie różnymi lekami przeciwpadaczkowymi):</u> Harvey 2003, Canger 1999, Kaneko 1999, Samren 1999, Holmes 2001, Kaaja 2003, Holmes 2004, Vajda 2004, Wide 2004, Cunnington 2005, Wyszynski 2005, Artama 2005, Morrow 2005, Samren 1997, Mawer 2002, Meischenguiser 2004, Errikson 2005.</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że leczenie przeciwpadaczkowe w ramach monoterapii w czasie ciąży zwiększa 2- lub 3-krotnie ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dzieci, w przypadku politerapii ryzyko jest jeszcze większe. Największe ryzyko związane jest z leczeniem kwasem walproinowym, a zwłaszcza większymi dawkami (800 – 1 000 mg/dobę). Dostępne są również dane wskazujące na teratogeny wpływ fenobarbitalu. Nie udowodniono dotychczas negatywnego wpływu lamotryginy, okskarbazepiny i karbamazepiny na rozwój płodowy dzieci leczonych pacjentek i ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (badania i opracowania uwzględniały leczenie różnymi lekami przeciwpadaczkowymi).</p>
[115] Hamed et al. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych u pacjentów z padaczką.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) <b>(lewetyracetam,</b> topiramát,</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline</i> (1990 – 2011). Uwzględniono badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, obserwacyjne, epidemiologiczne, w celu oceny ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych (nasilenia i rodzaju zaburzeń) u pacjentów z padaczką, związanych z chorobą lub stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone (non-RCT):</u> wigabatryna: Levinson 2001, topiramát: Mula 2003, topiramát, walproinian: Meador 2003, gabapentyna: Harden 1999,</p>	<p>Zaburzenia psychiczne (behawioralne, emocjonalne, poznawcze) są powszechne u pacjentów chorych na padaczkę. Zaburzenia psychiczne związane są z chorobą, jak i ze stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym. Dotychczas mechanizmy leżące u podstaw zaburzeń psychiatrycznych u chorych na padaczkę są słabo poznane, co dodatkowo utrudnia ich terapię. Zaburzenia często bywają nierozpoznane lub niewłaściwie zdiagnozowane i leczone.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy, dotyczyły epidemiologii lub mechanizmów zaburzeń lub były to opracowania wtórne, a uwzględnione badania nie dotyczyły</p>



Ref. / Autor / Rok	Cel opracowania / analizowana populacja / interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania / badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	wigabatryna, tiagabina, karbamazepina, walproinian, okskarbazepina, lamotrygina, fenobarbital, felbamat, zonisamid, fenytoina, pregabalina).	lamotrygina: Fakhoury 2008, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon: Smith 1987, karbamazepina, walproinian, lamotrygina: Puzyński 2002, karbamazepina vs haloperidol: Nowakowska 2007, tiagabina vs fenytoina: Dodrill 2000, felbamat: McConnel 1996, zonisamid: Park 2008.		lewetyracetamu (inne komparatory, inne populacje, stosowano tabletki).
<b>[121] Mula et al. 2007</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na nastrój pacjentów z padaczką.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca)</p> <p><b>(lewetyracetam, wigabatryna, lamotrygina, okskarbazepina, gabapentyna, tiagabina, topiram, karbamazepina, walproinian sodu, fenobarbital, prymidon, fenytoina, etozuksymid, felbamat, zonisamid, pregabalina).</b></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy <i>Medline/PubMed</i> i <i>PsychINFO</i> w okresie między styczniem 1970 roku a czerwcem 2006 roku. Uwzględniono jedynie badania kliniczne i inne doniesienia naukowe opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>badania RCT:</u> karbamazepina vs wigabatryna: Chadwick 1999, karbamazepina vs fenytoina: Dodrill 1977, tiagabina vs aktywne placebo: Sackellares 2002, Richens 1995, Uthman 1998, Kalviainen 1998, Schadeo 1997, topiram vs aktywne placebo: Scharief 1996, Tassinari 1996, Biton 1999, zonisamid vs aktywne placebo: Schmidt 1993, Sackellares 2004, Faught 2004, pregabalina vs aktywne placebo: Rickels 2005, Arroyo 2004, pregabalina (porównanie różnych dawek lub schematów leczenia): French 2003, Beydoun 2005, badania non-RCT: lewetyracetam: Mula 2003, White 2003, Mula 2004, karbamazepina/ fenobarbital/ fenytoina/ prymidon: Mattson 1985, Smith 1987, karbamazepina vs fenytoina: Meador 1991, Andrews 1986, karbamazepina: Drake 1986, wigabatryna: Sander 1991, Ting 1993, Levinson 1999, Thomas 1996, lamotrygina: Betts 1991, Beran 1998, McKee 2006, gabapentyna: Wolf 1995, Lee 1996, Tallin 1996, topiram/ lamotrygina/ gabapentyna: Martin 1999, topiram: Mula 2003a, Mula 2006, Kanner 2003, Mula 2003b, Mula 2003c, fenobarbital: Brent 1987, prymidon: Lopez-Gomez 2005.</p>	<p>Leki przeciwpadaczkowe mogą wpływać na nastrój pacjentów z padaczką w różnicowany sposób. Wyniki badań wskazują, że fenobarbital, prymidon, wigabatryna i topiram zwiększają ryzyko wystąpienia depresji nawet u 10% pacjentów, zonisamid u 7% chorych, tiagabina, lewetyracetam, felbamat u 4% chorych. Fenytoina, etozuksymid, karbamazepina, okskarbazepina, gabapentyna, walproinian sodu, pregabalina, lamotrygina rzadko wywołują objawy depresji u pacjentów (&lt;1% chorych). Z kolei lamotrygina wpływa pozytywnie na nastrój. W większości przypadków monoterapia lub wolniejsze zwiększanie dawki leku wiążą się z mniejszym ryzykiem negatywnego wpływu leków przeciwpadaczkowych na nastrój pacjentów. Ponadto, istnieją czynniki, w oparciu o które można przewidzieć wystąpienie depresji np. występowanie depresji w rodzinie lub u leczonego pacjenta.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory, inna populacja, inny schemat leczenia, stosowano tabletki).</p>
<b>[126] Piedad et al. 2012</b>	<p><u>Cel opracowania:</u> <u>Psychotropowy wpływ leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z padaczką.</u></p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline, Embase, PsychINFO</i> w okresie do listopada 2011 roku. Uwzględniono tylko badania z udziałem ludzi, randomizowane lub nierandomizowane badania kliniczne lub meta-analizy, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>badania RCT:</u> lewetyracetam vs placebo: De la Loge 2010, Leivhson 2009 lewetyracetam vs lamotrygina: Labiner 2009, karbamazepina vs okskarbazepina: Dam 1989, karbamazepina vs fenytoina, walproinian sodu: Berg 1993, karbamazepina vs lamotrygina: Brodie 1995,</p>	<p>Leki przeciwpadaczkowe oddziałują na neurotransmitery, stąd ich wpływ na nastrój, sen, pamięć i inne zaburzenia psychiczne. Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że topiram, wigabatryna, lewetyracetam, tiagabina i zonisamid wywołują negatywne efekty psychotropowe, podczas gdy gabapentyna, pregabalina, lakozamid i lamotrygina wywołują pozytywne efekty psychotropowe. Najczęstsze zaburzenia dotyczą nastroju. Ciężkie działania niepożądane jak psychoza wywołują lewetyracetam, tiagabina, topiram i wigabatryna,</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory, inna populacja, inny schemat leczenia, stosowano tabletki).</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>karbamazepina vs fenytoina: Pulliainen 1995, karbamazepina vs wigabatryna: Chadwick 1999, karisbamat vs placebo: Trenite 2007, diazepam vs placebo: Dreifuss 1998, lamotrygina vs walproinian: Edwards 2001, Biton 2003, lamotrygina vs placebo: Ettinger 2007, pregabalina vs lamotrygina: Kwan 2011, okskarbazepina vs karbamazepina, walproinian sodu, fenytoina: McKee 1994, okskarbazepina vs placebo: Schachter 1999, fenobarbital, fenytoina vs walproinian sodu: Thilothammal 1996, tiagabina vs placebo: Sackellares 2002, topiramet vs placebo: Elterman 1999, Schadeo 1999, Guberman 2002, topiramet vs walproinian: Aldenkamp 2000, topiramet (różne dawki): Christiansen 2003 badania non-RCT: gabapentyna: Crawford 1987, Chadwick 1996, Dimond 1996, Harden 1999, lakoamid: Ben-Menachem 2007, Biton 2008, Halasz 2009, lamotrygina: Gilliam 1998, Sadler 1999, Parmeggiani 2000, Cramer 2004, Cramer 2004, Fakhoury 2008, Kalogjera-sackellares 2002, lewetyracetam: Cramer 2000, Ben-Menachem 2000, Betts 2003, Cramer 2003, Mula 2003, Mula 2004, Opp 2005, Mazza 2007, loreklozol: Rentmeester 1991, okskarbazepina: Mazza 2007, prymidon: Lopez-Gomez 2005, tiagabina: Dodrill 1998, Trimble 2000, topiramet: Khan 1999, Kanner 2003, Mula 2003, Groselj 2005, walproinian: Richens 1975, wigabatryna: Dodrill 1995, Wong 1995, Levinson 1999, Veggiotti 1999, Guberman 2000, zonisamid: Schmidt 1993, Faught 2001.</p>	<p>są one jednak rzadkie. Ryzyko efektów psychotropowych jest większe u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami psychicznymi.</p>	
[122] Kalinin 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na ryzyko popełnienia samobójstwa. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką. <u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) <b>(lewetyracetam, okskarbazepina, topiramet, gabapentyna, tiagabina, wigabatryna, lamotrygina, karbamazepina, walproinian, fenobarbital, fenytoina, zonisamid).</b></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline</i> w okresie marzec/ kwiecień 2006 roku. Uwzględniono publikacje naukowe w języku angielskim i niemieckim dotyczące wpływu leków przeciwpadaczkowych na ryzyko popełnienia samobójstwa. <u>Badania włączone:</u> <u>badania RCT:</u> okskarbazepina vs aktywne placebo: Gillham 1993, tiagabina vs aktywne placebo: Sveinbjornsdottir 1994, Dodrill 1997, topiramet vs walproinian: Aldencamp 2004, kamotrygina vs walproinian: Edwards 2001, lamotrygina vs karbamazepina: Brodie 1995, karbamazepina vs fenytoina: Dodrill 1977, Dodrill 1991, walproinian sodu vs aktywne placebo: Hollander 2001, badania non-RCT: lewetyracetam: Cramer 2003, Mula 2003, okskarbazepina: Curran 1993, okskarbazepina vs fenytoina: Aikia 1992, okskarbazepina vs karbamazepina: Laaksonen 1985,</p>	<p>Ryzyko popełnienia samobójstwa w populacji pacjentów z padaczką jest 5-krotnie większe w porównaniu do populacji ogólnej. Ryzyko to jest związane zarówno z chorobą, jak i stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi. Fenobarbital i fenytoina zwiększają ryzyko wystąpienia depresji u pacjentów, podczas gdy lamotrygina, karbamazepina, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, poprawiają nastój pacjentów z padaczką. Inne leki przeciwpadaczkowe, takie jak: topiramet, tiagabina, wigabatryna, lewetyracetam, zonisamid, wykazują negatywny wpływ na nastrój, ale brak jest dowodów na ich związek z większym ryzykiem popełnienia samobójstwa przez pacjentów.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory, inna populacja, inny schemat leczenia, stosowano tabletki).</p>



Ref. / Autor / Rok	Cel opracowania / analizowana populacja / interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania / badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		karbamazepina: Dalby 1971, karbamazepina vs walproinian: Prevey 1996, walproinian: Pies 1989, Kemp 1992, Davis 1996, Kavoussi 1998, Trimble 1984, topiramet: Thompson 2000, Burton 1997, Mula 2003a, Mula 2003b, Abraham 2003, gabapentyna: Dimond 1996, Harden 1996, Harden 1999, Dodrill 1999, gabapentyna vs karbamazepina: Meador 1999, tiagabina: Kalviainen 1994, tiagabina/ topiramet: Fritz 2005, lamotrygina: Smith 1993, Cramer 2005, zonisamid: Miyamoto 2000, fenobarbital: Brent 1987, Calandre 1990, karbamazepina/ fenobarbital/ fenytoina/ prymidon: Smith 1987.		
[123] Eddy et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na zaburzenia behawioralne u pacjentów z padaczką.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) <b>(lewetyracetam,</b> okskarbazepina, lamotrygina, topiramet, gabapentyna, wigabatryna, tiagabina, karbamazepina, walproinian, fenobarbital, fenytoina, prymidon, etozuksymid, klobazam, zonisamid, pregabalina).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>PubMed</i> i <i>ISI Web of Knowledge</i> w okresie 1980-2011, przeszukanie miało miejsce w marcu 2011 roku. Uwzględniono pierwotne badania kliniczne opublikowane w języku angielskim dotyczące wpływu leków przeciwpadaczkowych na zaburzenia behawioralne u pacjentów z padaczką.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>badania RCT:</u> lewetyracetam vs aktywne placebo: de la Loge 2010, Betts 2000, Shorvon 2000, Berkovic 2007, lamotrygina vs aktywne placebo: Beran 1998, Sander 1990, Eriksson 1998, wigabatryna vs aktywne placebo: Grunewald 1994, Guberman 2000, Provinciali 1996, topiramet vs aktywne placebo: Kerr 2005, Biton 1999, Tassinari 1996, Sharief 1996, karbamazepina vs fenytoina vs fenobarbital: Heller 1995, karbamazepina vs fenytoina: Booth 1998, karbamazepina vs fenytoina/ walproinian: Berg 1993, karbamazepina vs fenobarbital: Banu 2007, karbamazepina vs lamotrygina: Lee 2011, karbamazepina vs topiramet: Kang 2007, karbamazepina vs wigabatryna: Chadwick 1999, Kalviainen 1995, Zamponi 1999, karbamazepina vs gabapentyna vs lamotrygina vs okskarbazepina vs topiramet: Marson 2007, topiramet vs lamotrygina vs walproinian: Marson 2007, topiramet vs walproinian: Meador 2003, lamotrygina vs gabapentyna: Crawford 2001, fenobarbital vs walproinian: Vining 1987, zonisamid vs aktywne placebo: Sackellares 2004, Faught 2001, <u>badania non-RCT:</u> lewetyracetam: Khurana 2007, Hirsh 2007, Michaelides 2008, Giroux 2009, Krief 2008, Obeid 2010, Peake 2007, Perry 2007, Somerville 2007, White 2003, Major 2008, Callenbach 2008, Lagae 2005, Piña-Garza 2010, Beavis 2009, Kelly 2004, Opp 2005, Yilmaz 2007, Mohanraj 2005, Belcastro 2008,</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że negatywny wpływ leków przeciwpadaczkowych w zakresie występowania zaburzeń behawioralnych u pacjentów z padaczką może się wiązać z: wiekiem, rodzajem padaczki, upośledzenia umysłowego, istniejących u chorego zaburzeń psychicznych, dawkowania leku i szybkości zwiększania dawki oraz stosowania dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Jednak, zmienność metodyki uwzględnionych w przeglądzie badań utrudnia wyciągnięcie definitywnych wniosków. Niewiele jest również badań długoterminowych w zakresie analizowanego zagadnienia.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory, inna populacja, inny schemat leczenia, stosowano tabletki).</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>Dinkelacker 2003, Helmstaedter 2008, Ben-Menachem 2003, Brodtkorb 2004, Mula 2004, Lippa 2010, Mazza 2008, von stupnagel 2010, lewetyracetam vs pregabalina: Ciesielski 2006, pregabalina: Jan 2009, wigabatryna: Buchanan 1994, Sander 1990, Dimova 1999, Sheh 1996, Thomas 1996, Wong 1995, Composano 2008, Veggiotti 1999, topiramet: Kelly 2002, Mohamed 2000, Bootsma 2004, Yeung 2000, Oldani 2006, Coppola 2008, Kanner 2003, Mula 2003a, Mula 2003b, Gerber 2000, Moreland 1999, Martin 2009, lamotrygina: lamotrygina vs wigabatryna: Bhaumik 1997, Herranz 1998, Besag 1997, Cardenas 2010, Barron 2000, Seo 2007, Vineswari 2001, McKee 2003, Martinovic 2004, McKee 2006, karbamazepina: Smith 1987, Herranz 1998, Shehata 2009, Prasad 1998, Seidel 1999, okskarbazepina: Tzitoridou 2005, Kothare 2006, Pina-Garza 2005, gabapentyna: Mikati 1998, zoniasamid: Kim 2005, klobazam: Jan 2000, Sheth 1994, Sheth 1995, Keene 1990, Bawden 1999.</p>		
[124] Zaccara et al. 2004	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na funkcje motoryczne.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (<b>lewetyracetam</b>, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramet, wigabatryna, karbamazepina, kwas walproinowy, felbamat, prymidon, fenytoina, fenobarbital, etozuksymid).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline</i> w okresie od 1967 roku do kwietnia 2003 roku. Uwzględniono badania kliniczne i inne publikacje naukowe w języku angielskim dotyczące wpływu leczenia przeciwpadaczkowego na funkcje motoryczne pacjentów z padaczką. Przeszukano również referencje zidentyfikowanych publikacji oraz podręczniki.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>badania RCT:</u> karbamazepina vs fenobarbital vs fenytoina vs walproinian sodu: Heller 1995, de Silva 1996, karbamazepina vs lamotrygina: Brodie 1995, Reunanen 1996, Brodie 1999, karbamazepina vs okskarbazepina: Dam 1989, karbamazepina vs wigabatryna: Chadwick 1999, Kalviainen 1995, karbamazepina vs gabapentyna: Noachtar 1998, topiramet vs walproinian: Privitera 2003, topiramet vs aktywne placebo: Connor 2002 lamotrygian vs fenytoina: Steiner 1999, okskarbazepina vs fenytoina: Bill 1997, Guerreiro 1997, okskarbazepina vs walproinian sodu: Chrisie 1997, badania non-RCT: lamotrygina: O'Donnell 2000, Lombroso 1999, Sotero de Menezes 2000, Guerrini 1998, Jankszy 2000, Guerrini 1999, lamotrygina vs diazepam vs fenytoina: Cohen 1985, lamotrygina/ walproinian sodu: Reutens 1993, fenytoina: Riker 1978, Berger 1982, Campbell 1980, Spector 1976, Guilof 1980, Ghatak 1976, Botez 1985, Tan 2001, Awada 1999, Alioglu 2000, Harrison 1993, Moss 1994, Koukari 1996, Shulman 1996, Chadhary 1998, Montenegro 1999, Saito 2001, Girija 2002, Opida 1978, Rasmussen 1977, Tomson 1988, Izumi 1984, Sethi 1990, Goni 1985, Drake 1985, Duarte 1996, Chi 2000, Miralles 2001, Benvenuti 1992,</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że leki przeciwpadaczkowe wywołują zaburzenia motoryczne u pacjentów, jednak są one możliwe do przewidzenia, zależne od dawki leku i zwykle mijają po zmniejszeniu dawki. Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego przez leki przeciwpadaczkowe prowadzą do zaburzeń postawy i chodu, w tym ataksji, braku koordynacji, zawrotów głowy, zawrotów typu głowy błędnikowego i zaburzeń widzenia: widzenia podwójnego lub oscilopsii. Inne zaburzenia obejmują: dyskinezę, tiki, mioklonie, drżenie. Ponadto, problemem jest niewielka liczba badań klinicznych z uwzględnieniem nowych leków przeciwpadaczkowych, pozwalających ustalić częstość i nasilenie zaburzeń motorycznych u pacjentów. Wyniki w niniejszym przeglądzie systematycznym opierają się w dużej mierze na opisach przypadków.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy (inne komparatory, inna populacja, inny schemat leczenia, stosowano tabletki, inna tematyka).</p>

Ref. / Autor / Rok	Cel opracowania / analizowana populacja / interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania / badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>karbamazepina: Umeda 1977, Wheeler 1982, Berchou 1979, Mullally 1982, Riva 1985, Specht 1997, Weaver 1988, Seymour 1993, Hoppener 1980, Wildin 1993, Canger 1990, Delker 1997, Tedeschi 1989, Roig 1988, Harel 2000, Joyce 1980, Schwartzman 1990, Bimpong-Buta 1982, Stryjer 2002, Lazarus 1994, Neglia 1984, Robertson 1993, Holtmann 2000, Tapiador 1995, Zawadzki 1972, Kurlan 1989, Namba 1999, Wendland 1968, Dhuna 1991, Genton 1998, Sechi 1989,</p> <p>karbamazepina vs fenobarbital vs fenytoina vs prymidon: Mattson 1986, karbamazepina vs walproinian: Mattson 1992, Richens 1994, Verity 1995, Genel 2002,</p> <p>karbamazepina vs okskarbazepina: Zaccara 1992, fenobarbital: Barret 1983, Simon 1978, Lessell 1975, Edis 1977, Westheimer 1963, 138-141</p> <p>walproinian: Zaccara 1984, Zaccara 1985, Willmore 1996, Appleton 1988, Hoffman 1990, Fisk 1987, Sayama 1998, Lancman 1994, Gunal 2002, van der Zwan 1989, Alvarez-Gomez 1993, del Real Francia 1995, Sasso 1994, Onofrij 1998, Park-Matsumoto 1998, Masmoudi 2000, Barroso 2002, Iijima 2002, Armon 1996, Aguglia 1987, Eeg-Olofsson 1982, Aguglia 1995, Koenig 1994, Zaccara 1984, Hyman 1979, Karas 1982, Karas 1983, Lancman 1994, gabapentyna: Chudnow 1997, Reeves 1996, Norton 2001, Buetefisch 1996, Vossler 1996, Asconape 2000, Ondo 2000, Faulkner 2003, tiagabina: Wolanczyk 2001, topiramát: Galvez-Jimenez 2000, wigabatryna: Jongsma 1991, Proest 1996, Marciani 1995, okskarbazepina: Schadeo 1999, Garcia 2000, fenobarbital: Lessell 1975, Wiznitzer 1984, Lightman 1978, Sechi 1988, Lacayo 1992, etozuksymid: Ehyai 1978, Kirschberg 1975, pregabalina: Huppertz 2001, felbamat: Hwang 1995, Kerrick 1995, Edwards 1995.</p>		
<b>Meta-analizy</b>				
[127] Lo et al. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu stosowanego w I linii leczenia, jako terapia wspomagająca oraz profilaktycznie w leczeniu padaczki.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> <b>Lewetyracetam</b> vs aktywne placebo (monoterapia i terapia wspomagająca).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukane bazy: <i>MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINHAL, PAPERSFIRST, PROCEEDINGSFIRST, PROQUEST</i>, w okresie do 30 września 2010 roku oraz bazy doniesień konferencyjnych 2003 -2009. Uwzględniono badania kliniczne RCT z zastosowaniem lewetyracetamu w leczeniu padaczki u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Badania włączone (RCT):</u> lewetyracetam vs aktywne placebo: Ben-Menachem 2000, Shorvon 2000, Cereghino 2000, Peltola 2009, Xiao 2009, Wu 2009, Tsai 2006, Betts 2000, Brodie 2007.</p>	<p>Wyniki meta-analizy przeprowadzonej w oparciu o 8 badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w porównaniu do aktywnego placebo w ramach terapii wspomagającej wykazały, że lewetyracetam jest istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) skuteczniejszy w redukcji częstości napadów padaczkowych o <math>\geq 50\%</math> w porównaniu do aktywnego placebo. Natomiast, ryzyko wycofania się z udziału w badaniu było porównywalne (<math>p &gt; 0,05</math>) między obu grupami. Uzyskane wyniki wskazują na efektywność kliniczną lewetyracetamu w terapii wspomagającej leczenie padaczki, dodatkowe badania potrzebne są w przypadku stosowania lewetyracetamu w monoterapii oraz w profilaktyce, ponieważ odnaleziono tylko po jednym badaniu z zastosowaniem lewetyracetamu w monoterapii</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w meta-analizie, ponieważ nie odpowiadały założeniom niniejszej analizy (stosowano tabletki).</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką oraz w profilaktyce uszkodzeń mózgu.	
<b>Analizy zbiorcze</b>				
[128] Hirsch et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na ryzyko wystąpienia infekcji u pacjentów padaczką.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z padaczką.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) <b>(lewetyracetam</b>, lamotrygina, wiga batryna, gabapentyna, tiagabina, okskarbazepina, walproinian sodu, karbamazepina, pregabalina, felbamat, rufinamid, zonisamid) vs aktywne placebo.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Włączono badania RCT, podwójnie zamaskowane, z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych w porównaniu do aktywnego placebo w terapii padaczki.</p> <p><u>Badania włączone (RCT):</u> Brak danych jakie włączono badania</p>	<p>Brak jest dostępnych danych dla karbamazepiny. W przypadku pozostałych analizowanych leków przeciwpadaczkowych wykazano, że istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) większe ryzyko wystąpienia zakażenia wiązało się ze stosowaniem lamotryginy (nieżyt nosa), lewetyracetamu (zakażenie, zapalenie gardła), walproinianu sodu (zakażenia), wiga batryny (zakażenie dróg moczowych) w porównaniu do aktywnego placebo w populacji dorosłych pacjentów z padaczką. W populacji dzieci istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) większe ryzyko wystąpienia zakażenia wiązało się ze stosowaniem gabapentyny (gorączka, zakażenie wirusowe), lamotryginy (zakażenie dróg moczowych) w porównaniu do aktywnego placebo. Istotnych statystycznie różnic (<math>p &gt; 0,05</math>) nie stwierdzono w przypadku: lewetyracetamu, okskarbazepiny, felbamat, zonisamidu, rufinamidu w porównaniu do aktywnego placebo.</p>	<p>Analizę zbiorczą opublikowano jedynie w oparciu o doniesienia konferencyjne, z tego względu nie zawiera ono danych bibliograficznych uwzględnionych badań klinicznych.</p>

## 16.8. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali *Jadad*

Tabela 73. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [1]-[2], [3]-[7], [8], [9]-[10]^.

Numer badania [referencja]	[1]-[2]		[3]-[7]		[8]		[9]-[10]^	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
<b>SUMA PUNKTACJI</b>	<b>2/5</b>		<b>5/5</b>		<b>2/5</b>		<b>2/5</b>	

^ badanie opublikowano w postaci doniesień konferencyjnych.

Tabela 74. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [11], [13]-[14], [15]-[19], [20]-[24].

Numer badania [referencja]	[11]^		[20]-[24]		[13]-[14]^^		[15]-[19]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
<b>SUMA PUNKTACJI</b>	<b>4/5</b>		<b>3/5</b>		<b>3/5</b>		<b>3/5</b>	

^ badanie opublikowano w postaci doniesienia konferencyjnego. ^^ badanie opublikowano w postaci doniesienia konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych.

## 16.9. Ocena włączonych badań klinicznych (non-RCT) w skali NOS

**Tabela 75. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) [12].**

Pytanie		Punkt	
Referencja		[12]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*
Nie			
Porównywalność	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Nowo zdiagnozowana padaczka z napadami częściowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez	
	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			
	Brak informacji		

\*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

## 16.10. Analiza wyników w skali GRADE

**Tabela 76. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego biorównoważności lewetyracetamu roztwór doustny (750 mg) vs tabletki (750 mg) w populacji zdrowych ochotników [1]-[2].**

[1]-[2]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, w układzie naprzemiennym, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: niewielkie grupy pacjentów <100 osób w ramieniu, jednoosrodkowe badanie, brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania.	
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (analiza ITT)	
AUC (µg x h/ mL)	MD= -3,0 [-22,01; 16,01]; p>0,05
AUC <sub>(0-t)</sub> (µg x h/ mL)	MD= -2,2 [-22,09; 17,69]; p>0,05
Maksymalne stężenie leku w osoczu krwi (µg/mL)	MD= 0,8 [-1,44; 3,04]; p>0,05
Średni czas pozostawania leku w organizmie (h)	MD= -0,3 [-1,06; 0,46]; p>0,05
Stała tempa końcowej fazy eliminacji leku z organizmu (1/h)	MD= 0,0002 [-0,0070; 0,0074]; p>0,05
Okres półtrwania leku (h)	MD= 0,0 [-0,54; 0,54]; p>0,05
Pozorny klirens osoczowy znormalizowany względem masy ciała (mL/min/kg)	MD= 0,01 [-0,07; 0,09]; p>0,05
Pozorna objętość dystrybucji znormalizowana względem masy ciała (L/kg)	MD= 0,00 [-0,05; 0,05]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa (analiza ITT)	
Działania niepożądane (ogółem)	RR=1,25 [0,41; 3,90]; p>0,05
Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ogółem)	RR=2,50 [0,62; 10,53]; p>0,05
Zawroty głowy	RR=1,50 [0,32; 7,08]; p>0,05
Senność	Peto OR=7,72 [0,47; 127,14]; p>0,05

**Tabela 77. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [3]-[7].**

[3]-[7]			
Rodzaj badania: randomizowane, wieloosrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane		Jakość wyników: <b>wysoka</b>	
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>		Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>	
Ograniczenia metodyki: wyniki analizowano w populacji ITT i PP.			
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
Oceniany parametr kliniczny			Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna			
Brak napadów padaczkowych (ogółem)	6 miesięcy	PP	Bezwzględna różnica [95% CI]= 0,2% [-7,6%; 8,2%]; p>0,05 <sup>^</sup> RB=1,00 [0,90; 1,12]; p>0,05
		ITT	Bezwzględna różnica [95% CI]= 0,1% [-7,4%; 7,5%]; p>0,05 <sup>^</sup> RB=1,00 [0,89; 1,12]; p>0,05
	12 miesięcy	PP	Bezwzględna różnica [95% CI]= -1,8% [-10,8%; 7,2%]; p>0,05 <sup>^</sup> RB=0,97 [0,82; 1,13]; p>0,05
		ITT	Bezwzględna różnica [95% CI]= -3,2% [-11,3%; 4,8%]; p>0,05 <sup>^</sup> RB=0,94 [0,80; 1,10]; p>0,05
Brak napadów padaczkowych - ≥3 napadów padaczkowych <sup>^</sup>	6 miesięcy	PP	RB=1,01 [0,83; 1,25]; p>0,05
Brak napadów padaczkowych - ≥2 napadów padaczkowych <sup>^</sup>	6 miesięcy	PP	RB= 1,03 [0,91; 1,16]; p>0,05
Brak napadów padaczkowych	6 miesięcy	1. <sup>^^</sup>	RB=0,95 [0,82; 1,10]; p>0,05
		2. <sup>^^</sup>	RB=1,16 [0,64; 2,10]; p>0,05
		3. <sup>^^</sup>	RB=1,70 [0,70; 4,13]; p>0,05
	12 miesięcy	1. <sup>^^</sup>	RB=0,93 [0,78; 1,12]; p>0,05
		2. <sup>^^</sup>	RB=0,98 [0,47; 2,04]; p>0,05
		3. <sup>^^</sup>	RB=4,91 [0,77; 31,59]; p>0,05
Wzrost dawki leku spowodowany dalszym występowaniem napadów padaczkowych	6 miesięcy	1. <sup>^^</sup>	<b>RR=1,45 [1,03; 2,05]; p&gt;0,05</b>
		2. <sup>^^</sup>	RR=1,49 [0,90; 2,46]; p>0,05
	12 miesięcy	1. <sup>^^</sup>	RR=1,39 [0,99; 1,97]; p>0,05
		2. <sup>^^</sup>	RR=1,47 [0,89; 2,44]; p>0,05
Rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu	6 miesięcy	1. <sup>^^</sup>	RR=0,71 [0,47; 1,07]; p>0,05
		2. <sup>^^</sup>	RR=2,97 [0,88; 10,07]; p>0,05



Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



	12 miesięcy	3.^^	RR=1,39 [0,74; 2,60]; p>0,05
		1.^^	RR=0,86 [0,63; 1,17]; p>0,05
		2.^^	RR=1,84 [0,82; 4,17]; p>0,05
		3.^^	RR=1,31 [0,77; 2,23]; p>0,05
Ukończenie leczenia i udziału w badaniu	6 miesięcy		RB=1,00 [0,89; 1,12]; p>0,05
	12 miesięcy		RB=1,07 [0,87; 1,17]; p>0,05
Rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	6 miesięcy		<b>RR=2,43 [1,32; 4,53]; p&gt;0,05</b>
<b>Profil bezpieczeństwa (analiza ITT)</b>			
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych			RR=0,75 [0,52; 1,08]; p>0,05
≥1 działanie niepożądane			RR=0,99 [0,91; 1,07]; p>0,05

^ wartości podane przez Autorów publikacji [3]. ^^ dawki lewetyracetamu wyniosły: 1. – 1 000 mg/dobę, 2. – 2 000 mg/dobę, 3. – 3 000 mg/dobę, karbamazepiny: 1. – 400 mg/dobę, 2. – 800 mg/dobę, 3. – 1 200 mg/dobę.

**Tabela 78. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 15 lat z nowo rozpoznaną padaczką [8].**

<b>[8]</b>	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , pojedynczo zamaskowane	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: niewielka grupa pacjentów <100 osób ogółem, brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup, krótki okres leczenia/ obserwacji (4-6 tygodni), wiek od 15 lat (niezgodny z zaleceniami ChPL Vetira®), brak podwójnego zamaskowania, brak opisu metody randomizacji i zamaskowania, brak analizy profilu bezpieczeństwa.	
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
<b>Oceniany parametr kliniczny</b>	<b>Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)</b>
<b>Skuteczność kliniczna (analiza PP)</b>	
Ocena nasilenia napadów padaczkowych w skali NHS3	MD= 0,18 [-1,40; 1,76]; p>0,05
Ocena nasilenia lęku w skali HAS	MD= -1,29 [-3,65; 1,07]; p>0,05
Ocena nasilenia depresji w skali BDI-2	MD= -2,51 [-5,83; 0,81]; p>0,05
Wskaźnik jakości snu PSQI	MD= 0,51 [-0,87; 1,89]; p>0,05
Ocena nasilenia bezsenności w skali KESS	MD= -1,29 [-4,14; 1,56]; p>0,05
Czas trwania snu	MD= -0,89 [-31,61; 29,83]; p>0,05
Czas do zaśnięcia	MD= -1,93 [-9,35; 5,49]; p>0,05
Czas do wystąpienia fazy REM snu	MD= 35,86 [-11,42; 83,14]; p>0,05
Wydajność snu	MD= 1,33 [-2,90; 5,56]; p>0,05
Czas trwania czuwania wtrąconego	MD= 2,29 [-21,47; 26,05]; p>0,05
Czas trwania (%) fazy N1 snu	MD= -0,01 [-3,54; 3,52]; p>0,05
Czas trwania (%) fazy N2 snu	MD= 5,17 [-0,59; 10,93]; p>0,05
Czas trwania (%) fazy N3 snu	MD= -4,47 [-10,64; 1,70]; p>0,05
Czas trwania (%) fazy REM snu	MD= -0,68 [-3,46; 2,10]; p>0,05
Wskaźnik wybudzeń	MD= -1,57 [-5,12; 1,98]; p>0,05
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Brak danych	

**Tabela 79. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 14 lat z nowo rozpoznaną padaczką [9]-[10].**

<b>[9]-[10]</b>		
Rodzaj badania: randomizowane, brak danych czy jest jedno- czy wielośrodkowe, w układzie równoległym, brak danych czy <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>	
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>	
Ograniczenia metodyki: niewielkie grupy pacjentów <100 osób w ramieniu, wiek od 14 lat (niezgodny z zaleceniami ChPL Vetira®), brak zamaskowania, brak opisu metody randomizacji, opublikowane w postaci 2 doniesień konferencyjnych, bardzo ograniczona charakterystyka wyjściowa pacjentów, brak analizy profilu bezpieczeństwa.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
<b>Oceniany parametr kliniczny</b>	<b>Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)</b>	
<b>Skuteczność kliniczna (analiza ITT)</b>		
Rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem)	<b>Peto OR=0,62 [0,01; 0,73]; p&lt;0,05</b>	
Amplituda fali P300 [mVs]	12 tygodni	MD= -0,64 [-8,12; 6,84]; p>0,05
	24 tygodnie	MD= 1,37 [-5,20; 7,94]; p>0,05
Latencja fali P300 [ms]	12 tygodni	MD= -9,15 [-41,54; 23,24]; p>0,05
	24 tygodnie	MD= -14,75 [-48,94; 19,46]; p>0,05

Amplituda fali CNV [mVs]	12 tygodni	MD= -0,05 [-2,12; 2,02]; p>0,05
	24 tygodnie	MD= 2,20 [0,63; 3,77]; p>0,05
wszyscy pacjenci byli wolni od napadów padaczkowych w 12. tygodniu trwania badania <sup>^</sup>		
zmian w wynikach testów neuropsychologicznych sprzed leczenia i po 12 i 24 tygodniach leczenia; p>0,05 <sup>^</sup>		
<b>Profil bezpieczeństwa (analiza ITT)</b>		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych		Peto OR=0,09 [0,00; 4,73]; p>0,05

<sup>^</sup> wartości podane w publikacjach [9], [10].

**Tabela 80. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [11].**

<b>[11]</b>	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, brak danych w jakim układzie i czy <i>superiority/ non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: niewielkie grupy pacjentów <100 osób ogółem, brak liczebności poszczególnych grup, populacja starszych ludzi w wieku od 60 lat, brak opisu metody randomizacji, opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego, bardzo ograniczona charakterystyka wyjściowa pacjentów, brak analizy profilu bezpieczeństwa.	
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
<b>Oceniany parametr kliniczny</b>	<b>Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)</b>
<b>Skuteczność kliniczna</b>	
7 osób zrezygnowało z udziału w badaniu (ogółem w obu grupach: badanej i kontrolnej), ale żaden pacjent nie zrezygnował z powodu braku skuteczności leczenia. Brak konkretnych danych liczbowych z zakresu skuteczności klinicznej leczenia w publikacji.	
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Dwóch pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; działania niepożądane zgłosiło 6 pacjentów (ogółem); odsetek raportowanych działań niepożądanych wyniósł 20% i był prawdopodobnie związany z już zgłaszanymi przed rozpoczęciem leczenia zaburzeniami ze strony: ośrodkowego układu nerwowego, układu pokarmowego i układu moczowo-płciowego.	

**Tabela 81. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o standardowym uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [12].**

<b>[12]</b>		
Rodzaj badania: nierandomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: <b>niska</b>	
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>	
Ograniczenia metodyki: brak analizy profilu bezpieczeństwa, brak randomizacji i zamaskowania		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
<b>Oceniany parametr kliniczny</b>	<b>Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)</b>	
<b>Skuteczność kliniczna</b>		
Brak napadów padaczkowych		
	RB=1,06 [0,92; 1,25]; p>0,05 (p=0,255 <sup>^</sup> )	
Ocena uzyskanych wyników w teście EpiTrack	Poprawa	RB=1,91 [0,88; 4,24]; p>0,05
	Pogorszenie	<b>RR=0,35 [0,16; 0,78]; p&lt;0,05</b>
Ocena zdolności uczenia się	Poprawa	RB=1,55 [0,83; 2,95]; p>0,05
	Pogorszenie	RR=0,71 [0,35; 1,45]; p>0,05
Ocena pamięci	Poprawa	RB=0,83 [0,44; 1,55]; p>0,05
	Pogorszenie	RR=1,69 [0,85; 3,43]; p>0,05
Ocena zmian w zdolnościach poznawczych pacjentów dokonana przez lekarza	Poprawa	<b>RB=3,11 [1,66; 6,04]; p&lt;0,05</b>
	Pogorszenie	<b>RR=0,14 [0,03; 0,54]; p&lt;0,05</b>
Ocena ogólnego stanu zdrowia w ocenie pacjenta	Poprawa	RB=1,46 [0,95; 2,30]; p>0,05
	Pogorszenie	RR=0,73 [0,24; 2,20]; p>0,05
Ocena jakości życia w ocenie pacjenta	Poprawa	RB=1,49 [0,94; 2,41]; p>0,05
	Pogorszenie	RR=4,26 [0,71; 26,37]; p>0,05
Ocena zdolności poznawczych w ocenie pacjenta	Poprawa	<b>RB=1,59 [1,20; 2,16]; p&lt;0,05</b>
	Pogorszenie	RR=0,75 [0,46; 1,23]; p>0,05
Ocena codziennej aktywności w ocenie pacjenta	Poprawa	RB=1,06 [0,76; 1,52]; p>0,05
	Pogorszenie	<b>RR=0,15 [0,02; 0,995]; p&lt;0,05</b>
<b>Profil bezpieczeństwa</b>		
Brak danych		

<sup>^</sup> wartości podane przez Autorów publikacji [12].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



**Tabela 82. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [15]-[19].**

[15]-[19]		
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , otwarte	Jakość wyników: <b>średnia</b>	
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>	
Ograniczenia metodyki: wyniki analizowano w populacji ITT i PP.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, wiek $\geq 12$ lat, część pacjentów miała zdiagnozowane napady uogólnione.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Brak napadów padaczkowych w okresie 6 tygodni	ITT	RB=1,05 [0,92; 1,21]*, $p > 0,05^*$ RR=1,05 [0,92; 1,21]^, $p = 0,47^{\wedge}$
	PP	RB=1,05 [0,93; 1,18]*, $p > 0,05^*$ RR=1,05 [0,93; 1,18]^, $p = 0,49^{\wedge}$
Brak napadów padaczkowych w okresie 16 tygodni (11.-26. tydzień)	ITT	RB=0,93 [0,78; 1,12]*, $p > 0,05^*$ RR=0,93 [0,78; 1,12]^, $p = 0,62^{\wedge}$
Brak napadów padaczkowych w okresie 26 tygodni	ITT	RB=0,94 [0,77; 1,16]*, $p > 0,05^*$ RR=0,94 [0,77; 1,16]^, $p = 0,62^{\wedge}$ HR=0,86 [0,61; 1,22]^, $p = 0,40^{\wedge}$
Ukończenie udziału w badaniu	ITT	RB=0,88 [0,77; 1,01]*, $p > 0,05^*$ ( $p = 0,07^{\wedge}$ ) HR=1,34 [0,95; 1,88]^, $p = 0,10^{\wedge}$
Jakość życia (populacja PP)	Wartości wstępne	MD=0,0 [-0,20; 0,20], $p > 0,05^*$
	Koniec badania	
Profil bezpieczeństwa (analiza PP)		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych		RR=2,09 [0,95; 4,66], $p > 0,05^*$
Działania niepożądane (ogółem)		RR=1,05 [0,94; 1,19], $p > 0,05^*$
Ciężkie działania niepożądane		RR=0,74 [0,39; 1,39], $p > 0,05^*$

\* wartości obliczone przez autorów analizy.  $\wedge$  wartości podane przez Autorów publikacji [15].

**Tabela 83. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do lamotryginy (tabletki) i karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (tabletki) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [13]-[14].**

[13]-[14]		
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: <b>wysoka</b>	
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>	
Ograniczenia metodyki: wyniki analizowano w populacji ITT i PP, brak opisu randomizacji i zamaskowania.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, wiek $\geq 60$ lat, opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Lewetyracetam vs lamotrygina		
Ukończenie udziału w badaniu (populacja PP)	RB=1,11 [0,89; 1,38], $p > 0,05^*$	
Brak napadów padaczkowych (populacja PP)	do 30. tygodnia	RB=0,99 [0,76; 1,29], $p > 0,05^*$
	do 58. tygodnia	RB=1,13 [0,83; 1,55], $p > 0,05^*$
Kontynuacja leczenia [%] (populacja ITT)	MD=0,5*, $p = 0,3615^{\wedge}$	
Ocena jakości życia (populacja ITT)	Lęk związany z występowaniem napadów padaczkowych	<b>MD=10,1 [3,28; 16,92], <math>p &lt; 0,05^*</math></b>
	Ogólna ocena jakości życia	MD=0,1 [-6,16; 6,36], $p > 0,05^*$
	Samopoczucie	MD=4,6 [-1,21; 10,41], $p > 0,05^*$
	Poziom energii/ jej braku	MD=1,0 [-5,31; 7,31], $p > 0,05^*$
	Zdolności poznawcze	<b>MD=7,1 [1,15; 13,05], <math>p &lt; 0,05^*</math></b>
	Efekty leczenia	MD=5,0 [-3,38; 13,38], $p > 0,05^*$
	Funkcjonowanie społeczne	MD=4,4 [-2,01; 10,81], $p > 0,05^*$
	Ogólna ocena	MD=4,8 [-0,13; 9,73], $p > 0,05^*$
Ocena neurotoksyczności leczenia (populacja ITT)	Ocena zdrowia	MD=2,0 [-3,73; 7,73], $p > 0,05^*$
	Zdolności poznawcze (skala PNS)	MD= -1,5 [-5,01; 2,01], $p > 0,05^*$
	Zdolności somato-motoryczne	MD= -0,3 [-1,90; 1,30], $p > 0,05^*$
	Ogólna ocena w skali PNS	MD= -1,8 [-6,56; 2,96], $p > 0,05^*$
Zdolności poznawcze (populacja ITT)	Zdolności poznawcze (test EpiTrack)	MD=0,6 [-1,52; 2,72], $p > 0,05^*$
	bez zmian ( $\geq 29$ punktów)	RB=1,24 [0,86; 1,80], $p > 0,05^*$
	graniczne zmiany (26-28 punktów)	RR=0,67 [0,32; 1,39], $p > 0,05^*$
Zmiany w	pogorszenie ( $\leq 25$ punktów)	RR=0,93 [0,66; 1,31], $p > 0,05^*$
	poprawa ( $\geq 5$ punktów)	RB=0,99 [0,52; 1,87], $p > 0,05^*$

zdolnościach poznawczych (populacja ITT)	brak zmian (-3 do 4 punktów)	RR=1,14 [0,93; 1,41], p>0,05*
	pogorszenie (≤-4 punktów)	RR=0,46 [0,19; 1,10], p>0,05*
<b>Lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu</b>		
Ukończenie udziału w badaniu (populacja PP)		RB=1,34 [1,06; 1,72], p<0,05*
Brak napadów padaczkowych (populacja PP)	do 30. tygodnia	RB=1,23 [0,93; 1,65], p>0,05*
	do 58. tygodnia	RB=1,28 [0,93; 1,78], p>0,05*
Kontynuacja leczenia [%] (populacja ITT)		MD=0,15*, p=0,0201^
Ocena jakości życia (populacja ITT)	Lęk związany z występowaniem napadów padaczkowych	<b>MD=9,7 [2,79; 16,61], p&lt;0,05*</b>
	Ogólna ocena jakości życia	MD=2,2 [-4,00; 8,40], p>0,05*
	Samopoczucie	MD=2,2 [-3,38; 7,78], p>0,05*
	Poziom energii/ jej braku	MD=6,3 [0,11; 12,49], p>0,05*
	Zdolności poznawcze	MD=6,2 [0,29; 12,11], p>0,05*
	Efekty leczenia	MD=7,0 [-1,04; 15,04], p>0,05*
	Funkcjonowanie społeczne	MD=4,8 [-1,80; 11,40], p>0,05*
	Ogólna ocena	MD=5,0 [0,07; 9,93], p>0,05*
Ocena neurotoksyczności leczenia (populacja ITT)	Ocena zdrowia	MD=3,8 [-2,12; 9,72], p>0,05*
	Zdolności poznawcze (skala PNS)	MD= -5,1 [-9,25; -0,95], p>0,05*
	Zdolności somato-motoryczne	MD= -0,9 [-2,74; 0,94], p>0,05*
	Ogólna ocena w skali PNS	MD= -6,0 [-11,68; -0,32], p>0,05*
Zdolności poznawcze (populacja ITT)	Zdolności poznawcze (test EpiTrack)	MD=0,0 [-2,16; 2,16], p>0,05*
	bez zmian (≥29 punktów)	RB=1,12 [0,79; 1,59], p>0,05*
	graniczne zmiany (26-28 punktów)	RR=0,59 [0,29; 1,18], p>0,05*
Zmiany w zdolnościach poznawczych (populacja ITT)	pogorszenie (≤25 punktów)	RR=1,09 [0,76; 1,57], p>0,05*
	poprawa (≥5 punktów)	RB=0,91 [0,49; 1,71], p>0,05*
	brak zmian (-3 do 4 punktów)	RR=1,06 [0,86; 1,30], p>0,05*
	pogorszenie (≤-4 punktów)	RR=0,73 [0,28; 1,93], p>0,05*
<b>Profil bezpieczeństwa (analiza ITT)</b>		
<b>Lewetyracetam vs lamotrygina</b>		
Działania niepożądane (ogółem)		RR=0,96 [0,88; 1,05], p>0,05*
Ciężkie działania niepożądane		RR=0,99 [0,65; 1,50], p>0,05*
<b>Lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu</b>		
Działania niepożądane (ogółem)		RR=0,99 [0,90; 1,09], p>0,05*
Ciężkie działania niepożądane		RR=0,91 [0,61; 1,35], p>0,05*

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane przez Autorów publikacji [14].

**Tabela 84. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania lewetyracetamu (tabletki) w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką [20]-[24].**

[20]-[24]			
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , otwarte		Jakość wyników: <b>średnia</b>	
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>		Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>	
Ograniczenia metodyki: wyniki dla populacji ITT i PP, brak zamaskowania			
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
<b>Oceniany parametr kliniczny</b>		<b>Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)</b>	
<b>Skuteczność kliniczna (analiza ITT)</b>			
Czas do wystąpienia rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu	Ogółem		HR=0,84 [0,66; 1,07]; p=0,161^
	Napady padaczkowe ogniskowe		HR=0,84 [0,65; 1,09]; p>0,05^
	Napady padaczkowe uogólnione		HR=0,49 [0,16; 1,49]; p>0,05^
Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego	Ogółem		HR=1,20 [0,99; 1,46]; p=0,061^
	Napady padaczkowe ogniskowe		<b>HR=1,24 [1,01; 1,52]; &lt;0,05^</b>
	Napady padaczkowe uogólnione		HR=1,17 [0,53; 2,60]; p>0,05^
Pacjenci, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu	Ogółem*	6 miesięcy	Bezwzględna różnica [95% CI]= -4,1 [-9,1; 0,9]; p>0,05^
		12 miesięcy	Bezwzględna różnica [95% CI]= -3,6 [-9,1; 1,9]; p>0,05^
	Napady padaczkowe ogniskowe	6 miesięcy	Bezwzględna różnica [95% CI]= -3,8 [-9,3; 1,7]; p>0,05^
		12 miesięcy	Bezwzględna różnica [95% CI]= -3,4 [-9,4; 2,5]; p>0,05^
Pacjenci wolni od napadów padaczkowych	Ogółem*	6 miesięcy	Bezwzględna różnica [95% CI]= -4,2 [-10,7; 2,2]; p>0,05^
		12 miesięcy	Bezwzględna różnica [95% CI]= -6,1 [-12,8; 0,5]; p>0,05^
	Napady padaczkowe ogniskowe	6 miesięcy	Bezwzględna różnica [95% CI]= -5,3 [-12,2; 1,7]; p>0,05^
		12 miesięcy	Bezwzględna różnica [95% CI]= <b>-8,1 [-15,3; -1,0]; &lt;0,05^</b>
Rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem)		12 miesięcy	RR=0,89 [0,72; 1,09]; p>0,05
Rezygnacja z udziału w leczeniu i badaniu z powodu braku skuteczności leczenia		12 miesięcy	<b>RR=2,03 [1,07; 3,87]; p&lt;0,05</b>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Profil bezpieczeństwa (analiza PP)	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	RR=0,52 [0,38; 0,72]; p>0,05
≥1 działanie niepożądane	RR=1,01 [0,94; 1,09]; p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR=0,90 [0,79; 1,02]; p>0,05
Poważne (ang. <i>severe</i> ) działania niepożądane	RR=1,22 [0,92; 1,64]; p>0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane	<b>RR=1,67 [1,16; 2,41]; p&lt;0,05</b>
Zgony	RR=1,53 [0,31; 7,63]; p>0,05

^ wartości obliczone przez Autorów publikacji [20].

## Podsumowanie

Badania różniły się jakością metod badania i uzyskanych wyników ocenianych w skali *GRADE*:

- wysoka: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7], lewetyracetam vs karbamazepina (brak danych o sposobie uwalniania leku) [11], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14],
- średnia: badanie dotyczące biorównoważności [1]-[2], lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [8], [9]-[10], [20]-[24], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- niska: lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12].

Badania różniły się jakością dowodów naukowych ocenianych w skali *GRADE*:

- A: lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [3]-[7], [8], [20]-[24], lewetyracetam vs karbamazepina (brak danych o sposobie uwalniania leku) [11], lewetyracetam vs karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu vs lamotrygina [13]-[14], lewetyracetam vs lamotrygina [15]-[19],
- B: badanie dotyczące biorównoważności [1]-[2], lewetyracetam vs karbamazepina o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu [9]-[10], lewetyracetam vs karbamazepina o standardowym uwalnianiu [12].

## 16.11. Tabele pomocnicze

**Tabela 85. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii\*.**

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

**Tabela 86. Opis arkusza skali Jadad.**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i> )?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	<b>5 punktów</b>

**Tabela 87. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).**

Pytanie		Punkt	
Referencja		[...]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	
Nie			
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	



Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	

\*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

**Tabela 88. Opis skali GRADE.**

Typ badania		Jakość dowodów naukowych		
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne		wysoka		
Badania obserwacyjne		średnia		
Inne typy badań		niska		
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:		Zwiększ punktacje w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

**Tabela 89. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.**

Poziom dowód	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

**Tabela 90. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.**

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.



Tabela 91. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Sylwia Łopuch, Natalia Wiśniewska

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepią próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepią próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Tabela 92. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza
Ocena jakości życia	<p><u>Kwestionariusz EQ-5D</u> (ang. <i>Euro-Qol-5D</i>) składa się z 2 części i umożliwia samoocenę jakości życia przez pacjentów. Obejmuje część dotyczącą oceny stanu zdrowia oraz część zawierającą skalę wizualno- analogową (VAS; ang. <i>Visual-Analogue Scale</i>). W pierwszej części pytania są zgrupowane w 5 kategoriach: zdolności ruchowych, zdolności do samodzielnego radzenia sobie i zajmowania się sobą, codziennej aktywności życiowej, obecności i stopnia dolegliwości bólowych oraz zaburzeń nastroju. Dla każdego badanego parametru opracowano 3 kategorie odpowiedzi. Uzupełnieniem kwestionariusza jest 20-centymetrowa wizualna skala analogowa, na której pacjent przedstawia graficznie ocenę swojego stanu zdrowia w zakresie od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia).</p> <p><u>Kwestionariusz QOLIE-31</u> (ang. <i>Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31</i>) pozwala na ocenę jakości życia pacjentów chorujących na padaczkę. Składa się z 7 wielopunktowych skal, które dotyczą następujących obszarów zdrowia: samopoczucie (5 pozycji), funkcjonowanie społeczne (5 pozycji), aktywność/ zmęczenie (4 pozycje), zdolności poznawcze (6 pozycji), lęk przed napadami padaczkowymi (7 pozycji), efekt leczenia (3 pozycje) i ogólna jakość życia (2 pozycje) oraz 1 pytanie dotyczące samooceny ogólnego stanu zdrowia. 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 pacjenta).</p>
Ocena neurotoksyczności leczenia	Skala PNS (ang. <i>Portland Neurotoxicity Scale</i> ) obejmowała 15 pozycji (każda oceniana w zakresie 1-9 punktów) dotyczących wpływu leczenia na zdolności poznawcze (10 pozycji: poziom energii, pamięć, zainteresowania, koncentracja, zaburzenia pamięci, senność, zmiany nastroju, czujność, uwaga, motywacja) i zdolności somato-motoryczne (5 pozycji: widzenie, chód, koordynacja ruchowa, drżenie, mowa).
Ocena zdolności poznawczych	<p><u>Samoocena zdolności poznawczych przez pacjenta</u> objęła odpowiedzi na 3 pytania, a wynik powyżej 2 wskazywał na zaburzenia zdolności poznawczych.</p> <p><u>Ocena zdolności poznawczych pacjentów przeprowadzona przez lekarza</u> przed przystąpieniem do badania opierała się na skali: 1 – normalne, 2 – lekko zaburzone, 3 – umiarkowanie zaburzone, 4 – silnie zaburzone. Po upływie 6 miesięcy leczenia lekarz oceniał stopień zmian w zdolnościach poznawczych pacjentów według następującej punktacji: -2 – duże pogorszenie, -1 – średnie pogorszenie, 0 – brak zmian, 1 – średnia poprawa, 2 – duża poprawa.</p> <p><u>Test EpiTrack</u> jest narzędziem przesiewowym służącym do oceny niekorzystnych skutków stosowania leków przeciwpadaczkowych i obejmuje 6 kategorii, w których oceniana jest uwaga i zdolności poznawcze pacjentów. Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 45 punktów: 0-25 punktów - występowanie znacznych zaburzeń, 26-28 punktów - łagodne zaburzenia.</p> <p><u>Skrócona wersja Niemieckiej Metody Nauki Werbalnej oraz test pamięci VLMT</u> (ang. <i>Verbal Learning Memory Test</i> – test zapamiętywania ze słuchu) zastosowano do oceny zdolności uczenia się i zapamiętywania. Pacjent zapamiętywał listę z 15 pozycjami i odtwarzał ją natychmiast oraz po upływie 15 minut. Wynik: <math>\geq 5</math> - normalny, 3-4 - łagodne zaburzenia, 1-2 - istotne zaburzenia.</p>
Ogólna ocena stanu zdrowia	Ogólną ocenę stanu zdrowia pacjent określał na podstawie skali od 0 do 100 punktów (im wyższy wynik tym lepszy stan zdrowia). Wynik poniżej 50 punktów oznaczał gorszy stan zdrowia.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
<b>Ocena zdolności ruchowych</b>	Ocena zdolności ruchowych składała się z 2 pytań, na które odpowiadał pacjent. Wynik poniżej 5 wskazywał na zaburzenia zdolności ruchowych.
<b>Ocena parametrów snu</b>	Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh (PSQI, ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> ) pozwala na samoocenę jakości snu przez pacjenta i składa się z 19 pytań zgrupowanych w 7 kategoriach. Pacjent może maksymalnie uzyskać 21 punktów (im wynik wyższy tym gorsza jakość snu).
	Skala Senności Epworth – wersja koreańska (KESS, ang. <i>Korean version of the Epworth Sleepiness Scale</i> ) ocenia prawdopodobieństwo zaśnięcia podczas codziennych czynności. W skali wyszczególniono 8 czynności, podczas wykonywania których pacjent określa prawdopodobieństwo zaśnięcia za pomocą punktacji od 0 do 3 (0 - brak szans na zaśnięcie, 3 – duże szanse zaśnięcia). Maksymalny wynik możliwy do uzyskani wynosi 24 punkty: 0-7 punktów - brak senności, 8-9 punktów – umiarkowana senność, 10-15 punktów – nadmierna senność, w zależności od sytuacji, 16-24 – nadmierna senność wymagająca konsultacji z lekarzem.
	Skala Latencji Snu ocenia jeden z podstawowych parametrów snu, mierzony podczas badania polisomnograficznego. Latencja snu to czas od położenia się do łóżka i zgaszenia światła do pierwszego wystąpienia stadium 2. snu lub każdego innego stadium snu poza stadium 1.
	Skala Latencji Snu REM (ang. <i>Rapid Eye Movement</i> – określenie fazy snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych) ocenia czas od położenia się do łóżka i zgaszenia światła do pierwszego wystąpienia stadium snu REM.
	W ramach badania polisomnograficznego oceniano również: całkowity czas snu, wydajność snu, procentowy udział każdej z faz snu, wskaźnik wybudzeń i czas czuwania wtrąconego na podstawie wydania z 2007 roku <i>AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events</i> .
<b>Ocena stanu emocjonalnego</b>	Skala depresji Beck'a (BDI, ang. <i>Beck's depression inventory</i> ) jest częścią Szpitalnej Skali Depresji i Lęku (HADS, ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ), jej celem jest samoocena nasilenia depresji przez pacjenta. Skala składa się z 21 pytań, za każdą z odpowiedzi można uzyskać maksymalną liczbę punktów wynoszącą 3, w sumie pacjent może uzyskać do 63 punktów. Nasilenie depresji obliczane jest w oparciu o różne normy. W przybliżeniu 0-13 punktów – brak lub minimalna depresja, 14-19 punktów - łagodna depresja, 20-28 punktów - umiarkowana depresja, 29-63 punktów - ciężka depresja.
	Szpitalna Skala Lęku (HAS, ang. <i>Hospital Anxiety Scale</i> ) jest częścią Szpitalnej Skali Depresji i Lęku (HADS, ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ), jej celem jest samoocena nasilenia lęku przez pacjenta. Skala HAS składa się z 7 pytań dotyczących lęku, za każdą z odpowiedzi można uzyskać maksymalną liczbę punktów wynoszącą 3 (0 oznacza nie/ nigdy, 3 oznacza tak/ zdecydowanie), w sumie pacjent może uzyskać do 21 punktów (0-7 punktów – brak lęku, 8-10 punktów – łagodny lęk, 11-15 punktów – umiarkowany lęk, 16-21 punktów – poważny lęk).
<b>Ocena nasilenia napadów padaczkowych</b>	Narodowa Szpitalna Skala Nasilenia Napadów Padaczkowych (NHS3, ang. <i>National Hospital Seizure Severity Scale</i> ) pozwala ocenić nasilenie napadów padaczkowych. Ocena przeprowadzana jest w oparciu o wywiad z pacjentem i świadkiem napadów padaczkowych. Skala ocenia 7 czynników związanych z napadem padaczkowym, maksymalna liczba możliwych do uzyskania punktów wynosi 27 (wyższy wynik odpowiada większemu nasileniu napadów).

## Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.