

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia)

Analiza kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

lipiec 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opis wyników, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] opracowanie założeń analitycznych, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, weryfikacja poprawności danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opis wyników;
- [REDACTED] korekta językowa;
- [REDACTED] opracowanie założeń analitycznych, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Cytowanie:

[REDACTED] Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia). Analiza kliniczna. [REDACTED] lipiec 2013.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lakozamidu (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) w porównaniu z retygabiną (Trobal®[®], Glaxo Group Ltd.).

Ze względu na brak danych w tak ściśle określonej populacji chorych, porównanie lakozamidu z retygabiną przeprowadzono u chorych z lekooporną padaczką ogniskową z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, dodatkowo stosujący od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych wraz z lakozamidem i retygabiną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego: ██████████ Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia). Analiza problemu decyzyjnego. ██████████ lipiec 2013.

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 05.06.2013.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo lakozamidu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Oprócz publikacji pełnotekstowych, dodatkowo wykorzystano nieopublikowane dane dla lakozamidu dostarczone przez Wnioskodawcę oraz przegląd systematyczny dla retygabiny dostępny na stronie internetowej AOTM.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu oraz retygabiny, wykorzystano metodę porównania pośredniego (przez wspólną referencję – aktywne placebo – kontynuacja dotychczasowej terapii). W celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi terapiami przeprowadzono porównanie metodą Buchera.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 05 czerwca 2013 r. zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakoamidu w bezpośrednim porównaniu z placebo oraz 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące retygabinę z placebo. Łącznie odnaleziono 6 publikacji. Dodatkowo wykorzystano niepublikowane dane dla lakoamidu dostarczone przez Wnioskodawcę oraz dane z przeglądu systematycznego dla retygabiny dostępnego na stronie internetowej AOTM. Odnalezione badania miały spójne protokoły i dotyczyły populacji chorych z napadami częściowymi, które utrzymywały się pomimo leczenia 1-3 lekami przeciwpadaczkowymi.

Wyniki analizowano dla całej populacji z uwzględnieniem podziału na wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dawki lakoamidu: 200 mg/d (2 badania: Ben-Manachem 2007 i Halasz 2009) i 400 mg/d (3 badania: Ben-Manachem 2007, Halasz 2009 i Chung 2010) oraz retygabiny: 600 mg i 900 mg (2 badania: Brodie 2010 i Porter 2007) oraz 1200 mg (2 badania: French 2011 i Porter 2007).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **lakoamidu w pośrednim porównaniu do retygabiny:**

- **ocena skuteczności – LCM 200 i LCM 400 vs RET 600, RET 900 i RET 1200:**
 - średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach;
 - stosowanie RET 1200 powodowało $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie większej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania LCM 200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [REDACTED] w pozostałych grupach odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny;
 - stosowanie RET 1200 powodowało $\geq 75\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie większej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania LCM 200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [REDACTED] w pozostałych grupach odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny;
 - w grupie RET 1200 odnotowano większy odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej badań w porównaniu do grupy LCM 200, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej [REDACTED] w pozostałych grupach odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej był porównywalny;
 - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był istotnie statystycznie większy w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600 [REDACTED] w pozostałych grupach procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był porównywalny;

- odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz ≥ 25 i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach;
- w grupie LCM 400 występował mniejszy odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej [REDACTED] w pozostałych grupach odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny;
- **ocena bezpieczeństwa – LCM 200 i LCM 400 vs RET 600, RET 900 i RET 1200:**
 - zdarzenia niepożądane łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [REDACTED]
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia częściej występowały w grupie RET 1200 w porównaniu do grupy LCM 200, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej [REDACTED]
 - ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach; osobna analiza na podstawie badania Brodie 2010 wykazała, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do RET 900 [REDACTED] [REDACTED] jednak wyników tych nie potwierdza osobna analiza w oparciu o badanie Porter 2007 oraz łączna analiza obydwu badań z uwzględnieniem modelu efektów losowych;
 - amnezja istotnie statystycznie rzadziej występowała w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [REDACTED] [REDACTED]
 - zaburzenia mowy istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupach LCM 200 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] zaburzenia mowy również rzadziej występowały w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 - senność z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 900 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] senność częściej występowała w grupie RET 1200 w porównaniu do LCM 200 oraz RET 900 i RET 1200 w porównaniu do LCM 400, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej

[REDACTED]

- drżenie występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 900 [REDACTED]

- zmęczenie istotnie statystycznie częściej występowało w grupie RET 600 i RET 900 w porównaniu do grupy LCM 200 [REDACTED]

[REDACTED] zmęczenie częściej występowało w grupie RET 600 i RET 900 również w porównaniu do grupy LCM 400, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [REDACTED]

- niewyraźne widzenie występowało istotnie statystycznie częściej w grupie RET 1200 w porównaniu do grupy LCM 200 [REDACTED]

- wymioty istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [REDACTED]

- zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, ból głowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, astenia, zawroty głowy z uczuciem wirowania, podwójne widzenie i nudności występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Słowa kluczowe

padaczka lekooporna, lakozamid, retygabina, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	11
Spis treści	12
Skróty i akronimy	15
1 Cel analizy klinicznej	17
2 Analiza problemu decyzyjnego	18
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	18
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	18
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	19
2.4 Lakoamid i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania	21
3 Metody wykonania analizy klinicznej	26
3.1 Kryteria włączenia	26
3.2 Kryteria wykluczenia	26
3.3 Źródła danych	27
3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	28
3.5 Selekcja informacji	32
3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych	33
3.7 Strategia ekstrakcji danych	33
3.8 Analiza statystyczna	34
4 Wyniki przeglądu systematycznego	35
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	35
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	40
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych	42
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	48
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych	49
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych	52
4.2.5 Charakterystyka populacji	54
4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania	61

5 Ocena skuteczności	67
5.1 Mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni	71
5.2 Średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni	71
5.3 Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych	72
5.4 Odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych	73
5.5 Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej	74
5.6 Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej	76
5.7 Odsetek chorych z ≥ 50 i $< 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych	76
5.8 Odsetek chorych z ≥ 25 i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych	78
5.9 Odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych	79
6 Ocena bezpieczeństwa	81
6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem	87
6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie	87
6.1.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	88
6.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane	89
6.2 Zaburzenia układu nerwowego	91
6.2.1 Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi	91
6.2.2 Ból głowy	92
6.2.3 Amnezja	94
6.2.4 Zaburzenia mowy	95
6.2.5 Senność	96
6.2.6 Drżenie	98
6.2.7 Zaburzenia koordynacji ruchowej	98
6.3 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	100
6.3.1 Zmęczenie	100
6.3.2 Astenia	101
6.4 Zaburzenia ucha i błędnika	102



6.4.1	Zawroty głowy z uczuciem wirowania.....	102
6.5	Zaburzenia oka.....	103
6.5.1	Podwójne widzenie	103
6.5.2	Niewyraźne widzenie	105
6.6	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.....	106
6.6.1	Nudności.....	106
6.6.2	Wymioty	107
7	Ograniczenia.....	108
8	Dyskusja.....	114
9	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	124
10	Wnioski	128
11	Aneks.....	138
11.1	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	138
11.2	Kryteria oceny według GRADE.....	138
11.3	Metoda Buchera	140
11.4	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	140
11.5	Spis badań włączonych do przeglądu	142
11.6	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	143
11.7	Krytyczna ocena badań	145
11.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	158
	Spis tabel.....	161
	Spis ilustracji.....	164
	Piśmiennictwo	165

Skróty i akronimy

2xd	dwa razy na dobę
3xd	trzy razy na dobę
95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
EKG	elektrokardiografia
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LCM	lakozamid
LPP	leki przeciwpadaczkowe
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
mITT	zmodyfikowana ITT (ang. <i>modified intention to treat</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)

NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
QOLIE	<i>Quality of Life in Epilepsy</i>
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RET	retygabina
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SUDEP	nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lakozamidu (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) w porównaniu z retygabiną (Trobal®[®], Glaxo Group Ltd.).

Ze względu na brak danych w tak ściśle określonej populacji chorych, porównanie lakozamidu z retygabiną przeprowadzono u chorych z lekooporną padaczką ogniskową z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, dodatkowo stosujący od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych wraz z lakozamidem i retygabiną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego: ██████████ Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia). Analiza problemu decyzyjnego. ██████████ lipiec 2013.

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia). Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] lipiec 2013.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{1,2} Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*. Porównanie lakozamidu z wybranym komparatorem ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych jest możliwe wyłącznie przez wspólną referencję (porównanie pośrednie).

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy w wieku ≥ 16 lat z padaczką z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia)
Interwencja (I)	lakozamid (Vimpat®, UCB Pharma)
Komparator (C)	retygabina (Trobalt®, Glaxo Group Ltd.)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <i>pierwszorzędowe punkty końcowe</i> <ul style="list-style-type: none">• mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych częściowych w przeliczeniu na 28 dni*• odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych* <i>drugorzędowe punkty końcowe</i> <ul style="list-style-type: none">• średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych czę-

Kryterium	Charakterystyka
	ściowych w przeliczeniu na 28 dni*
	<ul style="list-style-type: none">• odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych*• odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej• odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych*• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych*
	ocena bezpieczeństwa:
	<ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia• ciężkie zdarzenia niepożądane• zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Padaczka dotyka ludzi w każdym kraju na świecie. Roczną zapadalność na padaczkę w krajach rozwiniętych szacuje się na 24-53 przypadki na 100 000 osób, a roczną zapadalność w odniesieniu do standardowej populacji świata na 61/100 000 osób.³

Zgodnie z danymi przedstawionymi w opracowaniu Szczeklik 2012 w krajach rozwiniętych roczna zapadalność na padaczkę wynosi 50-70 przypadków na 100 tys. osób. Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego z częstością występowania ok. 1%. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się przed 16. rokiem życia. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (ok. 50% przypadków padaczki u chorych w wieku powyżej 65 r.ż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp.⁴

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego, występuje 10-krotnie częściej niż stwardnienie rozsiane i 100-krotnie częściej niż choroby neuronu ruchowego. Wskaźnik występowania padaczki jest podobny do wskaźnika występowania chorób naczyniowych mózgu.^{5,6} Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego napadu padaczkowego w życiu, łącznie z napadami gorączkowymi, ocenia się na 8% dla ogólnej populacji każdego społeczeństwa.⁵

Ocenia się, że w Polsce na padaczkę choruje około 300-400 tys. osób, a wskaźnik rozpowszechnienia padaczki wynosi około 1% populacji.⁷ Zachorowalność na poziomie 1% odpowiada zachorowalności na schizofrenię⁸ czy migotania przedsionków⁴ i kształtuje się podobnie jak w innych krajach europejskich i Ameryce Północnej. Roczny współczynnik nowych zachorowań ocenia się na 40–70 na 100 000 osób. Zachorowalność na padaczkę jest nieznacznie wyższa u mężczyzn i wyraźnie wyższa u dzieci oraz osób powyżej 65. roku życia. Współczynniki zapadalności są wysokie w pierwszym roku życia – od 72 do 250 na 100 000, następnie częstość występowania napadów w tej grupie maleje. U dorosłych wynosi od 30 do 40 na 100 000 i ponownie zaczyna wzrastać do 150 na 100 000 w grupie osób powyżej 60. roku życia i do 250 na 100 000 na rok w grupie powyżej 85. roku życia. Może to mieć związek z chorobami naczyniowymi mózgu, chorobą Alzheimera, nowotworami mózgu.⁵

Spośród wszystkich napadów padaczkowych, napady toniczno-kloniczne pierwotnie lub wtórnie uogólnione stanowią ok. 60%, napady częściowe złożone – ok. 20%, napady mieszane częściowe i wtórne uogólnione – 12%, napady częściowe proste – 3%, a napady nieświadomości, miokloniczne i inne – 5%.⁵

U 70-80% chorych skuteczny jest jeden z ponad 20 obecnie dostępnych leków przeciwpadaczkowych. U pozostałych 20-30% chorych napady nie poddają się jednak leczeniu (padaczka lekooporna) lub są trudne do opanowania, albo terapia powoduje poważne działania niepożądane.^{4,7}

Według danych GUS dotyczących stanu zdrowia ludności Polski, padaczka w 2004 roku występowała u co najmniej 0,6% osób w wieku 15 lat i więcej.⁹ Szczegółową częstość występowania padaczki w poszczególnych przedziałach wiekowych przedstawia tabela poniżej.

Tab. 2. Odsetek osób chorych na padaczkę w poszczególnych przedziałach wiekowych w 2004 r.⁹

	ogółem	15-19 lat	20-29 lat	30-39 lat	40-49 lat	50-59 lat	60-69 lat	70 lat i więcej
obecnie [%]	0,6	0,5	0,6	0,7	0,6	0,7	0,3	0,4
w przeszłości [%]	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
nigdy [%]	98,6	99,0	98,6	98,5	98,6	98,2	98,8	99,0
brak danych [%]	0,7	0,4	0,6	0,6	0,7	1,0	0,9	0,5

Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii zawartym w stanowisku AOTM nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r., w Polsce padaczka występuje u 260 000 – 300 000 osób. Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których u ok. 30 %, czyli ogółem u 55 000 – 60 000 osób, w tym u ok. 30 000 – 40 000 osób powyżej 16 r.ż., choroba jest oporna na leczenie.¹⁰

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rekomendacjach Prezesa AOTM z lipca 2012 roku, przyjmując 1% jako wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100–120 tysięcy osób. Dodatkowo napady częściowe występują u 62,33% pacjentów, a osób z padaczką w wieku powyżej 18 lat w 81,31% przypadków.¹¹

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi padaczki znajduje się w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia). Analiza problemu decyzyjnego. ██████████ lipiec 2013.

2.4 Lakozamid i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania

Obecnie w Polsce finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) jest 18 leków przeciwpadaczkowych (LPP), w tym przeznaczonych do leczenia tylko padaczki lekoopornej - 6 substancji czynnych we wskazaniu:


- padaczka lekooporna:
 - okskarbazepina,
 - gabapentyna,
 - tiagabina,
 - topiramata,
 - wigabatryna,
- terapia dodana u chorych powyżej 18 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (**III linia – po nieskuteczności leków wskazanych powyżej w leczeniu padaczki lekoopornej**):
 - retygabina.¹²

Retygabina (Trobalto®) finansowana jest w ramach wykazu leków refundowanych i dostępna na receptę po wniesieniu opłaty ryczałtowej. W odróżnieniu od pozostałych leków stosowanie retygabiny jest refundowane u pacjentów z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.¹²

Szczegółowe dane na temat cen i poziomu odpłatności poszczególnych opakowań retygabiny przedstawiono w tabeli poniżej.

Oprócz refundowanych preparatów Trobalto®, dopuszczone do obrotu są również inne opakowania produktu leczniczego zawierające:

- 168 tabletek powlekanych 50 mg;

- 
-
- 21 tabletek powlekanych 100 mg;
 - 168 tabletek powlekanych 100 mg;
 - 168 (2 x 84) tabletek powlekanych 200 mg (opakowanie zbiorcze);
 - 168 (2 x 84) tabletek powlekanych 300 mg (opakowanie zbiorcze);
 - 168 (2 x 84) tabletek powlekanych 400 mg (opakowanie zbiorcze).¹³

Tab. 3. Preparaty retygabiny refundowane w Polsce we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 18 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (grupa limitowa: 243.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – retygabina; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny na receptę).¹²

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 50 mg	21 tabl.	5909990852222	15,72	16,66	21,5	19,45	ryczałt	5,25
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 50 mg	84 tabl.	5909990852239	62,86	66,63	77,79	77,79	ryczałt	3,20
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 100 mg	84 tabl.	5909990852598	125,76	133,31	148,48	148,48	ryczałt	3,20
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 200 mg	84 tabl.	5909990852628	251,47	266,56	285,72	285,72	ryczałt	3,20
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 300 mg	84 tabl.	5909990852642	377,22	399,85	422,34	422,34	ryczałt	3,20
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 400 mg	84 tabl.	5909990852666	502,93	533,11	558,93	558,93	ryczałt	3,98
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 21 tabl. po 50mg + 42 tabl po 100mg mg	63 tabl. (21 tabl. po 50mg + 42 tabl po 100mg)	5909990852680	78,62	83,34	96,01	96,01	ryczałt	3,20

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

[REDACTED]

Preparat Vimpat® dostępny jest w Polsce na receptę przy poziomie odpłatności 100% - nie jest finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej koszt 1 opakowania leku wynosi:

- 14 tabletek powlekanych 50 mg: 56,14 PLN;
- 56 tabletek powlekanych 100 mg: 451,64 PLN;
- 56 tabletek powlekanych 150 mg: 677,46 PLN;
- 56 tabletek powlekanych 200 mg: 903,29 PLN.¹⁴

Wnioskowane jest ograniczenie stosowania leku względem zarejestrowanego wskazania, do terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).

Poniżej przedstawiono deklarowane ceny preparatu Vimpat® [REDACTED] w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zgodnie z danymi UCB Pharma.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to **urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o naj-**

korzystniejszym współczynnikiem uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis analizowanych technologii znajduje się w osobnym dokumencie: [REDACTED]
[REDACTED] Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia). Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] lipiec 2013.

3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu i retygabiny do analizy włączono badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego przez ramię z placebo (tj. kontynuację dotychczasowej terapii) – „wspólna referencja”.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania:

- lakozamidu w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku ≥ 16 lat w podtrzymujących dawkach dobowych zgodnych z ChPL (tj. 200 mg i 400 mg) w porównaniu z aktywnym placebo (kontynuacja dotychczasowego leczenia);¹⁵
- retygabiny w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku ≥ 18 lat w podtrzymujących dawkach dobowych zgodnych z ChPL (tj. 600 mg i 900 mg i 1 200 mg) w porównaniu z aktywnym placebo (kontynuacja dotychczasowego leczenia).¹³

Włączono badania pierwotne, w których oceniono co najmniej jeden zdefiniowany wcześniej punkt końcowy i które zostały określone jako:

- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,
- przeprowadzone metodą podwójnie lub pojedynczo ślepej próby.

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo lakozamidu w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, które miały cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. *cross-over*),
- badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji,

- badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,
- brak publikacji pełnotekstowej,
- badanie kliniczne na zwierzętach.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.3 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 5 czerwca 2013 r.,
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia 5 czerwca 2013 r.,
- *The Cochrane Library* z data odcięcia 5 czerwca 2013 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 5 czerwca 2013 r.,

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov/>,
 - <http://www.controlled-trials.com/>,
 - <http://www.ucb.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1. Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 11.4.

3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 05 czerwca 2013 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 5-8, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, [REDACTED]

[REDACTED] Zaproponowane podejście minimalizuje błąd selekcji.

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu i retygabiny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); data odcięcia 05.06.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	160
#2	[REDACTED]	291
#3	[REDACTED]	5
#4	[REDACTED]	8
#5	[REDACTED]	3
#6	[REDACTED]	9
#7	[REDACTED]	0
#8	[REDACTED]	8
#9	[REDACTED]	14
#10	[REDACTED]	306
#11	[REDACTED]	0

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	[REDACTED]	27
#13	[REDACTED]	3
#14	[REDACTED]	191
#15	[REDACTED]	265
#16	[REDACTED]	17
#17	[REDACTED]	0
#18	[REDACTED]	3
#19	[REDACTED]	302
#20	[REDACTED]	572
#21	[REDACTED]	303
#22*	[REDACTED]	848 839
#23**	[REDACTED]	196 300

[REDACTED]

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
#24	[REDACTED]	1 002 492
#25	[REDACTED]	111

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu i retygabiny w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); data odcięcia 05.06.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	1055
#2	[REDACTED]	634
#3	[REDACTED]	7
#4	[REDACTED]	1055
#5	[REDACTED]	13
#6	[REDACTED]	45
#7	[REDACTED]	0
#8	[REDACTED]	11
#9	[REDACTED]	133
#10	[REDACTED]	1 093
#11	[REDACTED]	652
#12	[REDACTED]	680
#13	[REDACTED]	64
#14	[REDACTED]	6
#15	[REDACTED]	62
#16	[REDACTED]	20
#17	[REDACTED]	0

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#18	[REDACTED]	38
#19	[REDACTED]	681
#20	[REDACTED]	1 638
#21	[REDACTED]	1583
#22	[REDACTED]	1183
#23*	[REDACTED]	977 782
#24**	[REDACTED]	2 136 336
#25**	[REDACTED]	100 501
#26**	[REDACTED]	73,020
#27**	[REDACTED]	103,291
#28	[REDACTED]	1 070 955
#29	[REDACTED]	267

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu i retygabiny w systemie bazy *the Cochrane Library*; data odcięcia 05.06.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	55
#2	[REDACTED]	2
#3	[REDACTED]	0
#4	[REDACTED]	0
#5	[REDACTED]	4
#6	[REDACTED]	0
#7	[REDACTED]	0



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	[REDACTED]	3
#9	[REDACTED]	55
#10	[REDACTED]	40
#11	[REDACTED]	2
#12	[REDACTED]	0
#13	[REDACTED]	5
#14	[REDACTED] [REDACTED]	0
#15	[REDACTED] [REDACTED]	0
#16	[REDACTED]	0
#17	[REDACTED]	42
#18	[REDACTED]	91
#19	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	12 5 4 2 1 1 66

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ła-kozamidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) do dnia 05.06.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED] [REDACTED]	11
#2	[REDACTED]	1
#3	[REDACTED]	11

3.5 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED] [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.2.). Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE]

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad¹⁹ – patrz aneks 11.1.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2 (dowody kliniczne dla ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych w ramach randomizowanych badań klinicznych).

W aneksie 11.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDAKTOWANE] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza,

██████████

a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza ██████████ pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.8 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD). Zmienne RR, RD, NNT/NNH oraz MD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku, gdy $I^2 > 75\%$ wyniki analizowano w podgrupach.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010 oraz *Evidence Based Calculator*.²⁰ Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.2.5.²¹

W celu pośredniego porównania lakozamidu z retygabiną wykorzystano metodę Buchera²² (patrz aneks 11.3).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 05 czerwca 2013 r.

Do dnia 05 czerwca 2013 r. zidentyfikowano 9 opracowań wtórnych ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania lakozamidu w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej. Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania strony internetowej NICE,²³ odnaleziono raport Craig 2011, będący krytyczną oceną dokumentów złożonych przez podmiot odpowiedzialny retygabiny do NICE, na podstawie których wydano pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania retygabiny w terapii wspomagającej w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej.²⁴

W 7 opracowaniach analizowano wiele LPP, w tym lakozamid i/lub retygabinę, w 1 - wyłącznie lakozamid, ale w różnych wskazaniach, w 2 – retygabinę w porównaniu do innych LPP, w tym lakozamidu.

Dane dotyczące lakozamidu w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej we wszystkich opracowaniach wtórnych pochodziły z 3 badań RCT, będących przedmiotem niniejszej analizy oraz badania Biton 2008,²⁵ w którym lakozamid podawano dożylnie.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 3.4.

Celem przeglądu systematycznego Zaccara 2013 była ocena bezpieczeństwa i tolerancji lakozamidu stosowanego w różnych schorzeniach. Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w bazach MEDLINE (PubMed) i Cochrane CENTRAL z datą odcięcia do maja 2011 r., za pomocą słów kluczowych: „lacosamide” or „vimpat”, przy wykorzystaniu filtrów: („randomized controlled trial” or „clinical trial”) and „humans”. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień, Internet, rejestr badań klinicznych *The National Institutes of Health* (NIH; www.clinicaltrials.gov) oraz bazę wyników badań klinicznych *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA). Selekcji doniesień dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Zidentyfikowano 10 badań RCT (3 - padaczka lekooporna, 4 – ból neuropatyczny, 1 – migrena, 1 – fibromialgia, 1 – choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych), w których udział brało łącznie 3148 pacjentów. Na 21 zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych, 11 istotnie związanych było ze stosowaniem lakozamidu, z czego żadne nie było rozpatrywane jako ciężkie ZN. Liczba ZN związanych ze stosowaniem

lakozamidu rosła wraz ze wzrostem dawki leku: 1 ZN dla dawki 200 mg/d (zawroty głowy z zaburzeniem równowagi), 6 ZN dla dawki 400 mg/d (zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, zawroty głowy z uczuciem wirowania, zaburzenia koordynacji, zaburzenia widzenia, nudności, wymioty) i 9 ZN dla dawki 600 mg/d (zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, zawroty głowy z uczuciem wirowania, ataksja, zaburzenia równowagi, podwójne widzenie, zmęczenie, nudności, wymioty, drżenie). Również liczba chorych, którzy nie ukończyli badania rosła wraz ze wzrostem dawki leku. Zdarzenia niepożądane częściej występowały w przypadku padaczki lekoopornej, niż w przypadku bólu neuropatycznego, migreny, fibromialgii, czy choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych leczonych za pomocą lakozamidu.


Celem przeglądu systematycznego Gao 2013 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LPP nowej generacji: eslikarbazepiny, retygabiny, karisbamaty, lakozamidu, briwaracetamu i perampanelu w leczeniu wspomagającym u dorosłych z napadami częściowymi. Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w bazach EMBASE, MEDLINE, *Cochrane* z datą odcięcia do 30 stycznia 2012 r., za pomocą słów kluczowych: *seizure(s), epilepsy, partial-onset epilepsy/seizures, refractory, adults, adjunctive/add-on therapy/treatment, double-blind, placebo-controlled, randomized trials, RCT (controlled) clinical trial, eslicarbazepine, retigabine/ ezogabine, carisbamate, lacosamide, brivaracetam or perampanel*. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień. Włączono wyłącznie publikacje pełnotekstowe napisane w języku angielskim. Ekstrakcji danych dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Ostatecznie do przeglądu włączono 15 badań, w tym 3 badania RCT dla lakozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny, które są przedmiotem niniejszej analizy. 50% redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych była istotnie statystycznie większa w przypadku stosowania wszystkich analizowanych LPP w porównaniu do placebo (LCM: RR=1,68 [95% CI: 1,35; 2,08], RD=0,16 [95% CI: 0,11; 0,21]; RET: RR=2,16 [95% CI: 1,71; 2,71], RD=0,19 [95% CI: 0,12; 0,26]). Wyniki dla lakozamidu w odniesieniu do 50% i 100% redukcji częstości napadów padaczkowych, wycofania z leczenia i częstości występowania zdarzeń niepożądanych były porównywalne z wynikami dla pozostałych analizowanych LPP łącznie (odpowiednio: OR=0,96 [95% CI: 0,18; 1,74], OR=1,55 [95% CI: 0,90; 2,20], OR=1,73 [95% CI: 0,71; 2,75], OR=1,35 [95% CI: 0,29; 2,41]), podobnie jak dla retygabiny w porównaniu do pozostałych LPP łącznie (odpowiednio: OR=1,41 [95% CI: 0,49; 2,33], OR=0,85 [95% CI: 0,31; 1,39], OR=1,48 [95% CI: 0,59; 2,37], OR=1,28 [95% CI: 0,64; 1,92]).

Celem przeglądu systematycznego Bodalia 2013 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LPP, w tym lakozamidu, w leczeniu padaczki lekoopornej. Podwójnie zaślepienie badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library 2009, issue 2)*, w tym rejestr *Epilepsy Group*, MEDLINE (1950 - marzec 2009); EMBASE (1980 - marzec 2009) oraz *Current Contents Connect* (1998 - marzec 2009), zgodnie z zaleceniami PRISMA. Dodatkowo przeszukiwano refe-

rencje odnalezionych doniesień. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy, niezgodności rozstrzygano z udziałem trzeciego badacza. Do analizy włączono 42 badania (11 LPP, 8546 pacjentów), w tym 2 z udziałem lakozamidu (Halasz 2009 i Ben-Manachem 2007). Wszystkie analizowane LPP istotnie statystycznie częściej powodowały $\geq 50\%$ redukcję częstości występowania napadów padaczkowych (OR=3,78 [95% CI: 3,14; 4,55]; LCM: OR=2,13 [95% CI: 1,46; 3,10]), ale były też związane z istotnie statystycznie większą częstością wycofania z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (OR=3,27 [95% CI: 2,37; 4,52]; LCM: OR=3,72 [95% CI: 1,95; 7,10]).

Celem przeglądu systematycznego Martyn-St James 2012 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania retygabiny w porównaniu do innych LPP, w tym lakozamidu. Badania RCT wyszukiwano w bazach MEDLINE i MEDLINE In-process (OvidSP; 1950–2010/June week 3), EMBASE (1980–2010/week 25), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2010 Issue 6/2), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (2010 Issue 6/2), *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (2010 Issue 6/2), *Health Technology Assessment Database* (2010 Issue 6/2), *Science Citation Index* (1899–2010/June 26th), *Conference Proceedings Citation Index – Science* (1990–2010/June 26th). Dodatkowo przeszukiwano inne bazy danych oraz zasoby Internetu: *National Guidelines Clearinghouse*, *National Library of Guidelines*, *National Horizon Scanning Centre*, *ClinicalTrials.gov*, *Current Controlled Trials Register*, *WHO International Clinical Trials Registry Platform*, *TRIP Database*, *OAIster*, *European Medicines Agency*, *US Food and Drug Administration* z datą odcięcia 28 czerwca 2010 r. Nie zastosowano filtrów dotyczących rodzaju badań oraz ograniczeń co do daty i języka publikacji. Do przeglądu włączono 20 badań RCT, w tym 3 z udziałem retygabiny i 3 z udziałem lakozamidu, które są przedmiotem niniejszej analizy. Porównanie pośrednie wykazało, że retygabina powoduje 50% i 100% redukcję częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a podtrzymującą z porównywalną skutecznością jak lakozamid (odpowiednio: OR= 1,28 [95% CI: 0,84; 1,87] oraz OR=1,09 [95% CI: 0,14; 3,52]). Wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wycofanie z leczenia z jakiegokolwiek powodu, ataksja, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, zmęczenie, nudności i senność występowały z porównywalną częstością w grupie retygabiny i lakozamidu.

Celem przeglądu systematycznego Piedat 2012 było zbadanie korzystnego i niepożądanego efektu psychotropowego LPP, w tym lakozamidu, u chorych z padaczką. Badania wyszukiwano w bazach EMBASE, MEDLINE oraz PsycINFO za pomocą słów kluczowych („epilepsy” or „anticonvulsant” or „antiepileptic”) and („psychiatric effect” or „psychotropic effect”) z wykorzystaniem filtrów nakierowanych na wyszukiwanie badań RCT i metaanaliz z udziałem ludzi, zgodnie z zaleceniami PRISMA, z datą odcięcia do listopada 2011 r. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim. Do analizy włączono 77 publikacji. Autorzy opracowania uznali, że lakozamid ma korzystny profil psychotropowy, gdyż jedynie w dwóch badaniach wykazano, że stosowanie lakozamidu związane jest z występowaniem 1 efektu psychotropowego - senności (Ben-Manachem 2001 i Bi-



ton 2008²⁵), natomiast w oparciu o wyniki badania Halasz 2009 można stwierdzić, że stosowanie lakozamidu nie jest związane z występowaniem żadnych efektów psychotropowych.

Celem przeglądu systematycznego Beyenburg 2012 była ocena skuteczności LPP nowej generacji nieindukujących enzymów (w tym lakozamid i retygabina) w porównaniu do LPP indukujących enzymy w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej. Badania RCT wyszukiwano w bazach PubMed, MEDLINE, EMBASE, *Index Medicus* oraz *Cochrane* z datą odcięcia do maja 2011 r. Wyszukiwanie ograniczono do opracowań pełnotekstowych opublikowanych w języku angielskim. Przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań. Selekcji badań i ekstrakcji danych dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Do przeglądu włączono 37 publikacji (9860 pacjentów), w tym 3 badania RCT dla lakozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny, będące przedmiotem niniejszej analizy. Wykazano, że LPP nieindukujące enzymów mają porównywalną skuteczność w odniesieniu do 50% i 100% redukcji częstości napadów padaczkowych, co LPP indukujące enzymy (odpowiednio: RR=1,01 [95% CI: 0,77; 1,34], p=0,92 oraz RR=1,38 [95% CI: 0,60; 3,16], p=0,43)]. Biorąc pod uwagę niekorzystny efekt wynikający z indukcji enzymów, autorzy przeglądu stwierdzili, że LPP nowej generacji nieindukujące enzymów stanowią wartościową alternatywę dla LPP indukujących enzymy.

W przeglądzie systematycznym Ryvlin 2011 oszacowano ryzyko wystąpienia nagłego nieoczekiwanego zgonu chorego na padaczkę (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP) podczas stosowania terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej. Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją wyszukiwano w bazach MEDLINE i *Cochrane Library* w okresie od 1 stycznia 1960 r. do 31 grudnia 2010 r. Dodatkowo przeszukiwano rejestry ISRCTN, *metaRegister of Controlled Trials*, ClinicalTrials.gov, *Cochrane meta-analyses of AEDs* oraz referencje odnalezionych doniesień. Na podstawie 112 badań włączonych do analizy (3 badania RCT z udziałem lakozamidu, będące przedmiotem niniejszej analizy) zidentyfikowano 33 zgony, z czego 20 rozpatrywano jako SUDEP (odnotowano brak zgonów, w tym SUDEP w badaniach z lakozamidem). SUDEP oraz zgony z jakiegokolwiek powodu występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo w porównaniu do LPP (odpowiednio: OR=0,17 [95% CI: 0,05; 0,57], p=0,0046 oraz OR=0,37 [0,17; 0,81], p=0,0131). Wykazano, że stosowanie LPP w terapii wspomagającej leczenia padaczki lekoopornej powoduje ponad 7-krotną redukcję ryzyka wystąpienia SUDEP w porównaniu do placebo.

Celem przeglądu systematycznego Costa 2011 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LPP nowej generacji stosowanych w lekoopornej padaczce ogniskowej. Badania wyszukiwano w bazach MEDLINE (1966 – październik 2009) i *Cochrane Library* (CDSR, DARE, CENTRAL; *Cochrane Library issue 3*, 2009). Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie troje badaczy. Do przeglądu włączono 70 badań RCT, w tym 3 badania RCT dla lakozamidu, będące przedmiotem niniejszej analizy. Wykazano, że w grupie lakozamidu

istotnie statystycznie częściej uzyskiwano $\geq 50\%$ redukcję napadów padaczkowych częściowych oraz obserwowano wycofanie z leczenia w porównaniu do placebo (odpowiednio: OR=2,06 [95% CI: 1,54; 2,76] oraz OR=1,80 [95% CI: 1,26; 2,56]). Z drugiej strony wykazano, że lakozamid jest istotnie statystycznie mniej skuteczny pod względem $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych częściowych w porównaniu do pozostałych analizowanych LPP łącznie (OR=0,66 [95% CI: 0,48; 0,92]).

Badanie Beyenburg 2010 jest przeglądem systematycznym z metaanalizą 54 badań klinicznych (55 publikacji). W badaniu autorzy przeszukali bazy: PubMed, MEDLINE, EMBASE, *Index Medicus*, *Cochrane* z datą odcięcia do grudnia 2008 r. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień. Przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Celem badania była ocena skuteczności nowych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu wspomagającym padaczki lekoopornej. Do przeglądu włączono badania, w których porównywano leki przeciwpadaczkowe (eslikarbazepina, gabapentyna, lakozamid, lewetyracetam, losigamon, lamotrygina, okskarbazepina, pregabalina, retigabina, rufinamid, tiagabina, topiramát, wigabatryna, zonisamid) z placebo. Łączna populacja pacjentów włączonych do badań to 11 106. W badaniu Beyenburg 2010 skuteczność leków przeciwpadaczkowych oceniano bez podziału na poszczególne dawki. Do badania włączono jedno badanie oceniające skuteczność lakozamidu (Ben-Manachem 2007), w którym wykazano, że w grupie pacjentów leczonych lakozamidem co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonych placebo (RD=0,18 [95%CI: 0,08; 0,28]). Wynik dla 100% redukcji częstości napadów padaczkowych w tym badaniu był nieistotny statystycznie. W publikacji nie uwzględniono danych nieopublikowanych oraz w trakcie publikacji, stąd przegląd systematyczny nie uwzględnia 2 kolejnych badań RCT, w których oceniano lakozamid.

W raporcie Craig 2011 za odpowiednie komparatory dla retygabiny w terapii wspomagającej w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej uznano octan eslikarbazepiny, lakozamid, pregabalinę, tiagabinę oraz zonisamid. Badania RCT wyszukiwano w bazach MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, *Cochrane Library*, *Science Citation Index*, *Conference Proceedings Citation Index*, *National Guidelines Clearinghouse*, *National Library of Guidelines*, *National Horizon Scanning Centre*, *ClinicalTrials.gov*, *Current Controlled Trials Register*, *International Clinical Trials Registry Platform*, *TRIP Database*, *OAIster*, *European Medicines Agency*, *US Food and Drugs Administration*. Włączono 20 badań RCT (w tym 3 badania RCT dla lakozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny, będące przedmiotem niniejszej analizy) oraz 3 otwarte przedłużone obserwacje badań RCT dla retygabiny. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego uznano, że wyniki kliniczne dla retygabiny są porównywalne z wynikami uzyskiwanymi podczas leczenia wybranymi komparatorami, w tym lakozamidem.

Listę opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 11.5.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w rozdz. 11.6.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 5 czerwca 2013 r. zidentyfikowano 13 prac dotyczących badań pierwotnych i 11 prac dotyczących opracowań wtórnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

Do analizy głównej niniejszego przeglądu systematycznego włączono 6 badań pierwotnych (6 publikacji pełnotekstowych: 3 badania RCT dla lakoamidu vs placebo i 3 badania RCT dla retygabiny vs placebo) oraz 10 opracowań wtórnych (1 opracowanie wtórne zidentyfikowano w wyniku przeszukiwania strony internetowej NICE²⁴).

Diagram wg QUOROM²⁶/PRISMA²⁷, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

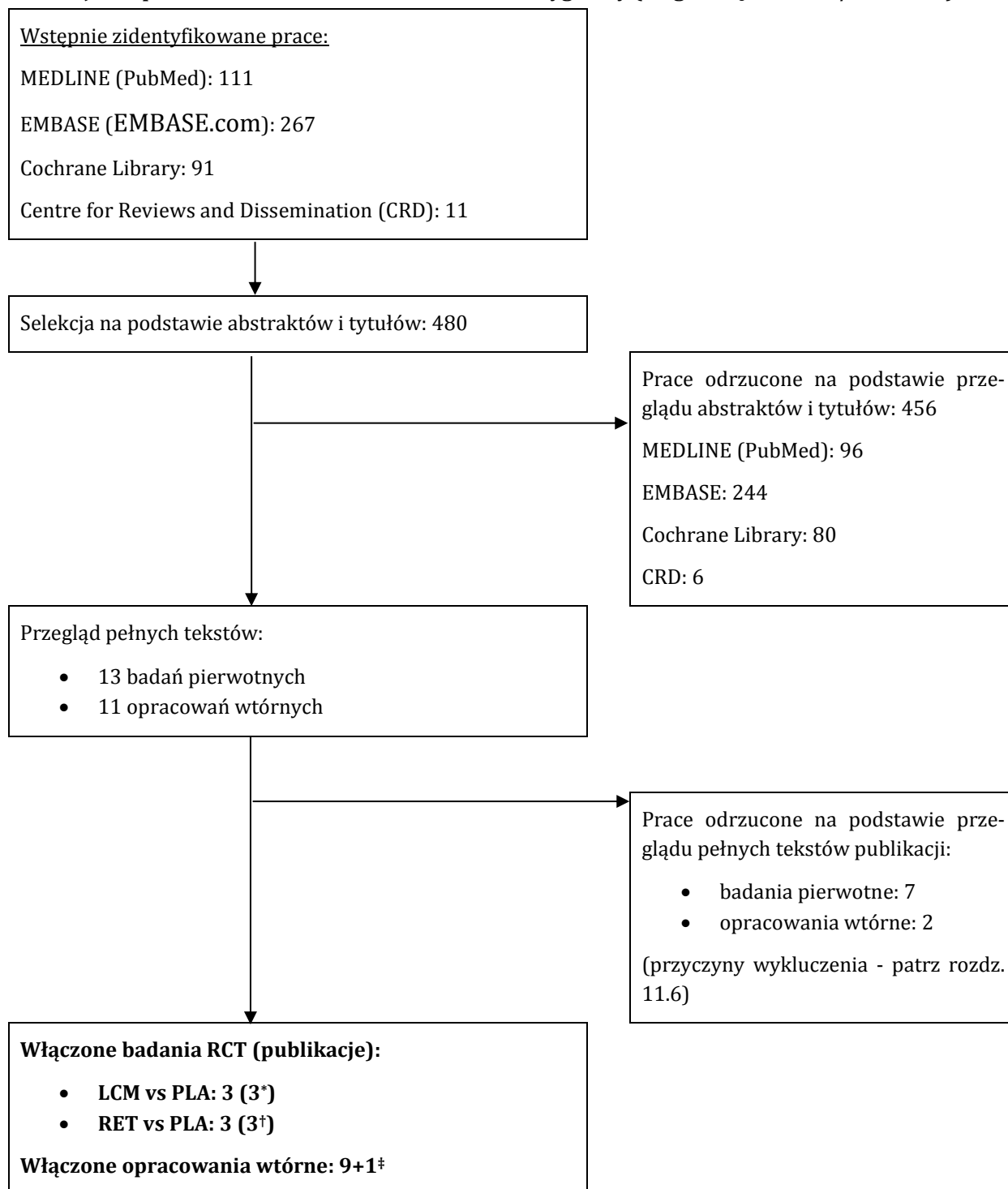
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena i porównanie skuteczności praktycznej lakoamidu z technologiami alternatywnymi.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 11.5.

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 11.6.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lakozamidu i retygabiny (diagram QUOROM²⁶/PRISMA²⁷).



* Dodatkowo wykorzystano dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

† Dodatkowo wykorzystano przegląd systematyczny dla retygabiny dostępny na stronie internetowej AOTM.²⁸

‡ 1 opracowanie zidentyfikowano w wyniku przeszukiwania strony internetowej NICE.²³

4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu i retygabiny w tetrapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych, były badaniami randomizowanymi i zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy, jedynie badanie Chung 2010 przeprowadzono w ośrodkach w USA.

Badania składały się z fazy wstępnej, fazy zwiększania dawki, fazy właściwej badania (faza podtrzymująca) i fazy przejściowej/odstawienia leku.

Faza wstępna trwała 8 tyg., faza zwiększania dawki - 4 tyg. (Halasz 2009, Brodie 2010), 6 tyg. (Chung 2010, Ben-Manachem 2007, French 2011) lub 8 tyg. (Porter 2007), faza właściwa - 12 tyg. (8 tyg. w badaniu Porter 2007), natomiast faza przejściowa/odstawienia leku - od 2 do 4 tyg. (brak danych w badaniu French 2011 i Porter 2007).

Maksymalny czas stosowania lakozamidu wynosił 21 tyg. w badaniach Ben-Manachem 2007 i Chung 2010 oraz 18 tyg. w badaniu Halasz 2009, natomiast retygabiny - 20 tyg. w badaniu Brodie 2010 (brak danych odnośnie czasu trwania fazy przejściowej/odstawienia leku w badaniach French 2011 i Porter 2007).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu w porównaniu z placebo włączono 1105 chorych, z czego 270 chorych przyjmowało LCM 200, 471 chorych - LCM 400 i 364 chorych - placebo.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa retygabiny w porównaniu z placebo włączono 1605 chorych, z czego 281 chorych przyjmowało RET 600, 274 chorych - RET 900, 259 chorych - RET 1200 i 427 chorych - placebo.

W sumie do analizy włączono 2710 chorych, z czego 741 chorych przyjmowało lakozamid, 814 chorych - retygabinę i 791 chorych - placebo.

Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, stosujący od 1 do 3 LPP oprócz analizowanych interwencji. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.2.5.

W badaniach Chung 2010, Halasz 2009 i Ben-Manachem 2007 porównywano lakozamid z placebo, natomiast w badaniach French 2011, Brodie 2010 i Porter 2007 - retygabinę z placebo. W badaniach Ben-Manachem 2007 i Porter 2007 odpowiednio lakozamid i retygabina były podawane jako leczenie wspomagające do 1-2 LPP, natomiast w pozostałych badaniach - do 1-3 LPP.

W badaniach włączonych do przeglądu analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT).

Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w badaniach z lakozamidem została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym.

W każdym z badań dla retygabiny wyniki analizowano osobno dla dwóch populacji i dwóch okresów leczenia i obserwacji:

- populacji ITT (FDA) – chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; wyniki podano dla całej fazy zaślepionej badania (faza zwiększania dawki i faza podtrzymująca);
- populacji ITT (EMA) - chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany co najmniej jeden pomiar w fazie wstępnej i fazie podtrzymującej; wyniki podano dla fazy podtrzymującej.

Analiza bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przeprowadzono dla populacji osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku (*Safety Set*).

W żadnym z badań nie przedstawiono formalnej hipotezy klinicznej, jednak domyślnie przyjęto hipotezę *superiority*, ponieważ we wszystkich badaniach grupę kontrolną stanowi placebo.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje
LAKOZAMID							
Chung 2010	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	72 ośrodki w USA	405	faza podtrzymująca 12 tyg.	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, z lub bez uogólnienia, aktualnie leczeni 1-3 LPP	<ul style="list-style-type: none"> • lakozamid 400 mg/dzień (2xd), n=204 • lakozamid 600 mg/dzień (2xd), n=97 • placebo, n=104
Halasz 2009	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	75 ośrodków w 13 krajach	485	faza podtrzymująca 12 tyg.	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, z lub bez uogólnienia, aktualnie leczeni 1-3 LPP	<ul style="list-style-type: none"> • lakozamid 200 mg/dzień (2xd), n=163 • lakozamid 400 mg/dzień (2xd), n=159 • placebo, n=163
Ben-Manachem 2007	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	68 ośrodków w 8 krajach	418*	faza podtrzymująca 12 tyg.	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, z lub bez uogólnienia, aktualnie leczeni 1-2 LPP	<ul style="list-style-type: none"> • lakozamid 200 mg/dzień (2xd), n=107 • lakozamid 400 mg/dzień (2xd), n=108 • lakozamid 600 mg/dzień (2xd), n=106 • placebo, n=97
RETYGABINA							

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje
French 2011	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	53 ośrodków w 5 krajach	306	faza podtrzymująca 12 tyg.	chorzy padaczką lekooporną z napadami częściowymi, z lub bez uogólnienia, aktualnie leczeni 1-3 LPP	<ul style="list-style-type: none"> • retygabina 1 200 mg/dzień (3xd), n=153 • placebo, n=152
Brodie 2010	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	71 ośrodków w 13 krajach	539	faza podtrzymująca 12 tyg.	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, aktualnie leczeni 1-3 LPP	<ul style="list-style-type: none"> • retygabina 600 mg/dzień (3xd), n=181 • retygabina 900 mg/dzień (3xd), n=179 • placebo, n=179
Porter 2007	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	73 ośrodki w 19 krajach	399	faza podtrzymująca 8 tyg.	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi z napadami częściowymi, z lub bez uogólnienia, aktualnie leczeni 1-2 LPP	<ul style="list-style-type: none"> • retygabina 600 mg/dzień (3xd), n=100 • retygabina 900 mg/dzień (3xd), n=95 • retygabina 1 200 mg/dzień (3xd), n=106 • placebo, n=96

LPP – lek przeciwpadaczkowy; * randomizowano 421 chorych, ale do analizy bezpieczeństwa nie włączono 3 z nich z powodu nieprzestrzegania przez tych pacjentów protokołu; z oceny skuteczności wyłączono kolejnych 3 pacjentów z powodu braku oszacowania u nich parametrów skuteczności poza wartościami wyjściowymi.

Tab. 10. Czas i schemat obserwacji w badanych pierwotnych włączonych do opracowania – dane szczegółowe.

Badanie	Faza wstępna (ang. <i>baseline</i>)	Randomizacja	Faza zwiększania dawki (ang. <i>titration</i>)	Faza podtrzymująca (ang. <i>maintenance</i>)	Faza zmniejszania dawki/przejścia do fazy przedłużonej (ang. <i>transition or taper</i>)
			Faza zaślepienia		
LAKOZAMID					
Chung 2010	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	6 tyg. rozpoczęcie stosowania LCM, stopniowe zwiększanie dawki	12 tyg. stosowania LCM w ustalonych dawkach	3 tyg. stopniowe zmniejszanie dawki LCM
Halasz 2009	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	4 tyg. rozpoczęcie stosowania LCM, stopniowe zwiększanie dawki	12 tyg. stosowania LCM w ustalonych dawkach	2 tyg. stopniowe zmniejszanie dawki LCM
Ben-Manachem 2007	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	6 tyg. rozpoczęcie stosowania LCM, stopniowe zwiększanie dawki	12 tyg. stosowania LCM w ustalonych dawkach	3 tyg. stopniowe zmniejszanie dawki LCM
RETYGABINA					
French 2011	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	6 tyg. rozpoczęcie stosowania RET, stopniowe zwiększanie dawki	12 tyg. stosowania RET w ustalonych dawkach	bd
Brodie 2010	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	4 tyg. rozpoczęcie stosowania RET, stopniowe zwiększanie dawki	12 tyg. stosowania RET w ustalonych dawkach	4 tyg. stopniowe zmniejszanie dawki RET
Porter 2007	8 tyg. monitorowanie	po zakończeniu fazy wstępnej	8 tyg. rozpoczęcie stosowania RET, stopniowe zwiększanie dawki	8 tyg. stosowania RET w ustalonych dawkach	bd

Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna***	Uzasadnienie liczebności próby
LAKOZAMID						
Chung 2010	tak	opisane	badanie sponsorowane przez SCHWARZ BIOSCIENCES Inc.	tak*	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
Halasz 2009	tak	opisane	badanie sponsorowane przez SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH	tak*	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
Ben-Manachem 2007	tak	opisane	badanie sponsorowane przez SCHWARZ BIOSCIENCES Inc.	tak*	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
RETYGABINA						
French 2011	tak	opisane	Wyeth Pharmaceuticals	tak**	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
Brodie 2010	tak	opisane	Valeant Pharmaceuticals International, GlaxoSmithKline	tak**	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak
Porter 2007	tak	opisane	Valeant Pharmaceuticals International, GlaxoSmithKline	tak**	H: <i>superiority</i> <i>badanie z placebo</i>	tak

* pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany co najmniej jeden pomiar w fazie wstępnej i fazie podtrzymującej (ITT-EMA); ** wyniki analizowano osobno dla dwóch populacji i dwóch okresów leczenia i obserwacji: populacji ITT (FDA) – chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, a wyniki podano dla całej fazy zaślepionej badania (faza zwiększania dawki i faza podtrzymująca) oraz populacji ITT (EMA) - chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany co najmniej jeden pomiar w fazie wstępnej i fazie podtrzymującej, a wyniki podano dla fazy podtrzymującej. *** w każdym badaniu domyślnie przyjęto hipotezę *superiority*, ponieważ we wszystkich badaniach grupę kontrolną stanowi placebo.



4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹⁹ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej lako-
zamidu w leczeniu napadów padaczkowych charakteryzowały się wysoką jakością. Bra-
ki szczegółowych opisów metod w pełnotekstowych doniesieniach zostały uzupełnione
na podstawie dostępnych danych nieopublikowanych. Przyjęto, że pozwala to na wnio-
skowanie o [redacted]



Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
LAKOZAMID					
Chung 2010	■	■	■	■	■
Halasz 2009	■	■	■	■	■
Ben-Manachem 2007	■	■	■	■	■
RETYGABINA					
French 2011	■	■	■	■	■
Brodie 2010	■	■	■	■	■
Porter 2007	■	■	■	■	■

* w oparciu o dane nieopublikowane.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. Dla badań Chung 2010 i Halasz 2009, kryteria włączenia i wykluczenia są identyczne.

W badaniu Ben-Manachem 2007 dla lakozamidu i Porter 2007 dla retygabiny chorzy mogli stosować od 1 do 2 leków przeciwpadaczkowych. W pozostałych badaniach chorzy mogli stosować od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych.

Tab. 13. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
LAKOZAMID		
Chung 2010 Halasz 2009	<ul style="list-style-type: none"> wiek 16-70 lat osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP wystąpienie w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tyg. fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym niestosujące standardowych metod antykoncepcji pacjenci, którzy przyjmowali lakozamid lub brali udział w innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 2 miesięcy pacjenci chronicznie nadużywający alkoholu lub leków jakikolwiek schorzenie natury fizycznej lub psychicznej, które mogłoby zagrozić zdrowiu pacjenta lub wpłynąć na możliwość udziału w badaniu wyniki badania funkcji wątroby lub poziomu stężenia kreatyniny w osoczu co najmniej 2 razy ponad normę; klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze od 50 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 50 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę (po 3 min w pozycji siedzącej) częstość akcji serca rejestrowana za pomocą EKG poniżej 50 lub powyżej 110 uderzeń na minutę potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG wystąpienie kiedykolwiek silnej reakcji anafilaktycznej lub poważnej nieprawidłowości w składzie krwi napady natury nieepileptycznej lub psychogennej koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego odnotowane napady pierwotnie uogólnione odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu lub wigabatryny w ciągu

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
Ben- Manachem 2007	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-65 lat • osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej • występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP • podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni • w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w okresie wstępnym utrzymywanie stałego dawkowania 1 do 2 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez 	<p>ostatnich 6 miesięcy</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych bądź chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprzodzenie w organizmie, metabolizm lub wydalanie • regularne przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku reprodukcyjnym niestosujące standardowych metod antykoncepcji • pacjenci, którzy przyjmowali lakozamid we wcześniejszych badaniach, brali udział w badaniach innych leków lub w jakichkolwiek innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 2 miesięcy • pacjenci chronicznie nadużywający alkoholu lub leków w ciągu ostatnich 2 lat • jakiegokolwiek schorzenie natury fizycznej lub psychicznej, które mogłoby zagrozić zdrowiu pacjenta lub wpłynąć na możliwość udziału w badaniu • wyniki badania funkcji wątroby lub poziomu stężenia kreatyniny w osoczu co najmniej 2 razy ponad normę • spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze od 60 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 45 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę • potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG, w tym przedłużenie w interwale QTc • wystąpienie kiedykolwiek silnej reakcji anafilaktycznej lub poważnej nieprawidłowości w składzie krwi • napady natury nieepileptycznej lub psychogennej • koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego • odnotowane napady pierwotnie uogólnione • odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy • wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu w ciągu ostatnich 6 miesięcy • leczenie wspomagające wigabatryną • występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych • chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprzodzenie w organizmie, metabolizm lub wydalanie • przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP		
RETYGABINA		
French 2011	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat osoby z padaczką lekooporną ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981), pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP 	<ul style="list-style-type: none"> stan medyczny lub psychiczny, który w opinii badacza mógłby mieć wpływ na zdrowie pacjenta biorącego udział w badaniu klinicznie istotne zaburzenia w parametrach fizykalnych, funkcji życiowych, EKG lub parametrach laboratoryjnych klirens kreatyniny < 50 ml/minutę odstęp QT (Bazzett'a) >430 ms dla mężczyzn i >450 ms dla kobiet nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego (toczeń OUN, nowotwór, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera), zmiany organiczne lub encefalopatia nowotwór złośliwy w czasie ostatnich 2 lat z wykluczeniem raka podstawnokomórkowego udział w próbie klinicznej w czasie 2 miesięcy przed pierwszą wizytą kontrolną wcześniejsze stosowanie retygabiny w badaniu klinicznym zaburzenia pola widzenia związane ze stosowaniem wigabatryny lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy historia pseudonapadów, zdarzenia nieepileptyczne lub inny tym napadów psychogenicznych, który mógłby być pomyłony z właściwymi napadami padaczkowymi napady pierwotne uogólnione zgrupowanie lub mnogość napadów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, jeśli nie można było oddzielić od siebie pojedynczych napadów stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy jakikolwiek czynniki mogące zakłócić prawidłowe stosowanie się do zaleceń w badaniu i raportowanie działań niepożądanych brak możliwości ukończenia badania w opinii badacza
Brodie 2010	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat zdiagnozowana padaczka odogniskowa, oporna na leczenie, pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 LPP podczas 8 tyg. fazy wstępnej 	<ul style="list-style-type: none"> postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego zmiany organiczne lub encefalopatia klirens kreatyniny <50 ml/minutę odstęp QT (Bazzett'a) >430 ms dla mężczyzn i >450 ms dla kobiet



Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
Porter 2007	<ul style="list-style-type: none">• badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni• wiek 16-70 lat• niewystarczająco kontrolowane częściowe napady padaczkowe odogniskowe (proste częściowe z komponentą motoryczną lub częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego według ILAE)• podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 30 dni• stosowanie 1-2 LPP w ustalonej dawce spośród: kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina, topiramata, lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, benzodiazepiny lub barbiturany• stosowanie stymulatorów nerwu błędnego było dozwolone, jeśli parametry stymulacji były utrzymywane na stałym poziomie w trakcie badania (traktowany jako jeden dodatkowy lek)	<ul style="list-style-type: none">• pierwotna padaczka uogólniona, stan padaczkowy lub skupiska napadów w czasie ostatnich 12 miesięcy• pseudonapady padaczkowe, stosowanie wigabatryny lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy• uleczalne przyczyny napadów padaczkowych• przebycie poważnej choroby w czasie ostatnich 2 lat• w historii choroby: pseudonapady, napady psychogeniczne lub stan padaczkowy w okresie 30 dni przed badaniem• nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku• klinicznie istotne zaburzenia w parametrach fizykalnych, laboratoryjnych lub elektrokardiograficznych• iloraz inteligencji ≤ 65• stosowanie eksperymentalnego leku w czasie ostatnich 30 dni przed badaniem• zaburzenia pola widzenia (badano pacjentów stosujących wigabatrynę w ostatnich 3 miesiącach)• stosowanie wigabatryny, tiagabiny, felbamatu lub innych niezarejestrowanych leków przeciwpadaczkowych lub innych leków, które mogą wpłynąć na metabolizm leków przeciwpadaczkowych

EKG – elektrokardiografia, ILAE - *International League Against Epilepsy*; LPP – lek przeciwpadaczkowy.

4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. W badaniach dla lakozamidu oraz w badaniach dla retygabiny pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe zostały tak samo zdefiniowane.

Część punktów końcowych pochodzi z danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę (lakozamid) oraz z przeglądu systematycznego dla retygabiny dostępnego na stronie internetowej AOTM.²⁸

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
LAKOZAMID		
Chung 2010 Halasz 2009 Ben-Manachem 2007	<ul style="list-style-type: none"> • mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą • odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą 	<ul style="list-style-type: none"> • średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą • odsetek pacjentów z $\geq 75\%$, $\geq 50\%$ i $< 75\%^{**}$ oraz $\geq 25\%$ i $< 50\%^{**}$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą • odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej • odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą • odsetek chorych, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą • procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej • zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych • poprawa kliniczna w skali CGIC • poprawa kliniczna w skali PGIC (nie oceniono w badaniu Ben-Manachem 2007) • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza QOLIE-31 • zdarzenia niepożądane
RETYGABINA		



Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
French 2011 Brodie 2010 Porter 2007	<ul style="list-style-type: none"> • mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną) • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)* 	<ul style="list-style-type: none"> • średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną) • odsetek pacjentów z $\geq 75\%$, $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną) • odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej) • odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną) • procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej) • zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych (nie oceniono w badaniach Brodie 2010 i Porter 2007) • poprawa kliniczna w 7-stopniowej skali ocenianej przez badacza (nie oceniono w badaniu Brodie 2010); • zdarzenia niepożądane

* punkt drugorzędowy w badaniach French 2011 i Porter 2007; ** nie raportowano w badaniu Ben-Manachem 2007.

4.2.5 Charakterystyka populacji

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili chorzy z napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji pacjentów w poszczególnych grupach w badaniach pierwotnych. W przypadku lakozamidu uwzględniono jedynie grupy pacjentów przyjmujących lek w dawce do 400 mg/d, gdyż maksymalna zalecana dawka lakozamidu według Charakterystyki Produktu Leczniczego to 400 mg/d.¹⁵

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce pacjentów włączonych do poszczególnych ramion.

We wszystkich badaniach z udziałem lakozamidu średni wiek pacjentów (38,8 lat) oraz odsetek kobiet i mężczyzn był podobny. Odsetek mężczyzn wahał się od 46,8% do

51,5%, odpowiednio w badaniu Ben-Manachem 2007 i Halasz 2009. We wszystkich badaniach zdecydowaną większość (od 81,2% w badaniu Chung 2010 do 99,2% w badaniu Halasz 2009) stanowili przedstawiciele rasy kaukaskiej ze zdiagnozowaną padaczką od średnio 23,9 lat, którzy dotychczas przyjmowali ≥ 7 LPP w życiu. We wszystkich badaniach napady częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem i bez wtórnego uogólnienia występowały u ponad 80% chorych (83,9% w badaniu Chung 2010 do 89,1% w badaniu Ben-Manachem 2007). Mediana częstości napadów w fazie wstępnej wynosiła 9,9-15,0. W każdym badaniu największy odsetek pacjentów przyjmował dodatkowo do otrzymanego leczenia 2 leki przeciwpadaczkowe, a najczęściej stosowanymi dodatkowymi lekami przeciwpadaczkowymi były: karbamazepina w badaniu Ben-Manachem 2007 i Halasz 2009 oraz lewetyracetam w badaniu Chung 2010. Masa ciała wynosiła średnio 76,6 kg, a BMI – 25,5 kg/m². Stymulację nerwu błędnego przeprowadzono u 7-37,5% chorych.

W badaniach z udziałem retygabiny populację stanowili chorzy w średnim wieku 37,1 lat z przeważającą liczbą napadów częściowych złożonych. Odsetek kobiet i mężczyzn był podobny. Większość stanowili przedstawiciele rasy kaukaskiej ze zdiagnozowaną padaczką ogniskową od średnio 21,8 lat. Mediana częstości napadów padaczkowych w fazie wstępnej wynosiła od 7,9 do 12,1. Chorzy w większości stosowali ≥ 7 LPP w życiu, natomiast w czasie trwania badania stosowali zazwyczaj 2 dodatkowe LPP oprócz retygabiny i placebo. Masa ciała chorych wynosiła średnio 73,4 kg, a BMI – 27,4 kg/m². Stymulację nerwu błędnego przeprowadzono u 2,2-11,2% chorych.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 15. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach pierwotnych – cz. 1.

Badanie	Liczebność populacji, n	Mediana częstości napadów w fazie wstępnej	Wiek, średnia±SD (lata)	Mężczyźni, n (%)	Rasa kaukaska, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Rasa inna, n (%)	Masa ciała, średnia±SD (kg)	BMI średnia±SD (kg/m ²)
LAKOZAMID										
Ben-Manachem 2007										
LCM 200 mg	107	13	39,9±11,71	46 (43)	98 (92)	4 (4)	2 (2)	3 (3)	74,5±17,16	bd
LCM 400 mg	108	13	41,2±11,61	53 (49)	100 (93)	5 (5)	0 (0)	3 (3)	77,5±18,63	bd
PL	97	11	38,9±11,11	47 (48)	88 (91)	6 (6)	0 (0)	3 (3)	79,5±20,90	bd
Halasz 2009										
LCM 200 mg	163	11,5	36,9±11,70	90 (55,2)	162 (99,4)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	74,9±16,93	25,2±4,79
LCM 400 mg	159	10,3	37,9±12,96	69 (43,4)	157 (98,7)	0 (0)	2 (1,3)	0 (0)	72,2±16,90	25,3±5,09
PL	163	9,9	38,5±10,73	91 (55,8)	162 (99,4)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	74,7±17,06	25,9±5,01
Chung 2010										
LCM 400 mg	204	11,5	39,1±12,37	104	166 (81,4)	18 (8,8)	3 (1,5)	17 (8,3)	83,9±21,65	bd
PL	104	15,0	38,1±11,96	(51,0) 49 (47,1)	84 (80,8)	12 (11,5)	1 (1,0)	7 (6,7)	75,4±18,48	bd
RETYGABINA										

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Badanie	Liczebność populacji, n	Mediana częstości napadów w fazie wstępnej	Wiek, średnia±SD (lata)	Mężczyźni, n (%)	Rasa kaukaska, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Rasa inna, n (%)	Masa ciała, średnia±SD (kg)	BMI średnia±SD (kg/m ²)
French 2011										
RET 1200 mg	153	12,1	37,7±12,6	68 (55,6)	90(58,8)	15 (9,8)	0 (0)	39 (25,5)	77,8±21,7	27,8±6,9
PL	152	11,1	36,7±11,6	72 (52,6)	78 (51,3)	15 (9,9)	0 (0)	47 (30,9)	75,2±22,8	26,9±7,6
Brodie 2010										
RET 600 mg	158*	9,8	37,5±12,02	76 (42)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
RET 900 mg	149*	10,1	37,7±12,77	93 (52)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	164*	9,2	37,7±11,75	89 (50)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Porter 2007										
RET 600 mg	99	8,5	36,8±10,9	53 (53,5)	98 (99,0)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0,0)	71,6±15,3	bd
RET 900 mg	95	7,9	37,0±10,2	48 (51,5)	92 (96,8)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	73,0±17,3	bd
RET 1200 mg	106	10,4	38,3±11,9	55 (51,9)	103 (97,2)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (1,9)	71,5±15,5	bd
PL	96	8,5	34,5±10,3	48 (50)	89 (92,7)	2 (2,1)	1 (1,0)	4 (4,2)	71,0±18,2	bd

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); *populacja ITT (EMA).

Tab. 16. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach pierwotnych – cz. 2.

Badanie	Liczebność populacji, n	Czas od zdiagnozowania padaczki, średnia±SD (lata)	Napady częścicowe proste, n (%)	Napady częścicowe złożone, n (%)	Napady częścicowe wtórnie uogólnione, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 1 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 2 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 3 LPP, n (%)
LAKOZAMID								
Ben-Manachem 2007								
LCM 200 mg	107	25,1±12,89	48 (45)	101 (94)	79 (74)	16 (15,0)	91 (85,0)	na
LCM 400 mg	108	24,7±13,08	41 (38)	94 (87)	77 (71)	17 (15,7)	90 ((83,3)	na
PL	97	24,6±11,77	33 (34)	83 (86)	73 (75)	21 (21,6)	75 (77,3)	na
Halasz 2009								
LCM 200 mg	163	22,9±12,30	67 (41,1)	142 (87,1)	125 (76,7)	17 (10,6)	77 (48,1)	66 (41,3)
LCM 400 mg	159	22,8±13,15	58 (36,5)	146 (91,8)	127 (79,9)	25 (15,8)	79 (50,0)	54 (34,2)
PL	163	21,1±12,23	61 (37,4)	138 (84,7)	130 (79,8)	21 (13,2)	82 (51,6)	56 (35,2)
Chung 2010								
LCM 400 mg	201	24,5±13,16	73 (36,3)	170 (84,6)	84 (41,8)	36 (17,9)	110 (54,7)	55 (27,4)
PL	104	25,4±13,34	41 (39,4)	86 (82,7)	45 (43,3)	18 (17,3)	54 (51,9)	32 (30,8)
RETYGABINA								
French 2011								
RET 1200 mg	153	23,7±13,0	bd	bd	bd	32 (20,9)	79 (51,6)	42 (27,5)
PL	152	23,1±12,8	bd	bd	bd	21 (13,8)	70 (46,1)	61 (40,1)

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Badanie	Liczebność populacji, n	Czas od zdiagnozowania padaczki, średnia±SD (lata)	Napady częściowe proste, n (%)	Napady częściowe złożone, n (%)	Napady częściowe wtórnie uogólnione, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 1 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 2 LPP, n (%)	Pacjenci stosujący dodatkowo 3 LPP, n (%)
Brodie 2010								
RET 600 mg	158*	22,5±13,0	bd	bd	bd	49 (27,1)	76 (42,0)	56 (30,9)
RET 900 mg	149*	22,5±12,7	bd	bd	bd	35 (19,7)	99 (55,6)	44 (24,7)
PL	164*	22,8±11,8	bd	bd	bd	40 (22,3)	87 (48,6)	52 (29,1)
Porter 2007								
RET 600 mg	99	21,2±12,0	bd	82 (82,8)	23 (23,2)	26 (26,0)	72 (72,0)	2 (2,0)
RET 900 mg	95	19,7±12,0	bd	81 (85,3)	32 (33,7)	26 (27,4)	69 (72,6)	0 (0)
RET 1200 mg	106	20,1±11,4	bd	99 (93,4)	26 (24,5)	31 (29,2)	74 (69,8)	1 (0,9)
PL	96	20,8±11,2	bd	82 (85,4)	24 (25,0)	33 (34,3)	62 (64,6)	1 (1,1)

LPP – lek przeciwpadaczkowy; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); *populacja ITT (EMA); ^tonicznie-kloniczne.

Tab. 17. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach pierwotnych – cz. 3.

Badanie	Liczebność populacji, n	Stymulacja nerwu błędnego	Pacjenci stosujący 1-3 LPP w życiu, n (%)	Pacjenci stosujący 4-6 LPP w życiu, n (%)	Pacjenci stosujący ≥7 LPP w życiu, n (%)
LAKOZAMID					
Ben-Manachem 2007					
LCM 200 mg	107	łącznie	15 (14,0)	28 (26,2)	64 (59,8)
LCM 400 mg	108	60 (14%)	24 (22,2)	32 (29,6)	51 (47,2)
PL	97		14 (14,4)	33 (34,0)	49 (50,5)
Halasz 2009					
LCM 200 mg	163	11 (7,0)	46 (28,8)	54 (33,8)	56 (35,0)
LCM 400 mg	159	12 (7,5)	47 (29,7)	49 (31,0)	62 (39,2)
PL	163	14 (8,8)	49 (30,8)	53 (33,3)	56 (35,2)
Chung 2010					
LCM 400 mg	201	51 (25,4)	39 (19,4)	68 (33,8)	91 (45,3)
PL	104	39 (37,5)	15 (14,4)	32 (30,8)	55 (52,9)
RETYGABINA					
French 2011					
RET 1200 mg	153	12 (7,8)	bd	bd	bd
PL	152	17 (11,2)	bd	bd	bd
Brodie 2010					
RET 600 mg	158*	4 (2,2)	bd	bd	bd
RET 900 mg	149*	4 (2,2)	bd	bd	bd
PL	164*	6 (3,4)	bd	bd	bd
Porter 2007					
RET 600 mg	99	bd	bd	bd	bd
RET 900 mg	95	bd	bd	bd	bd
RET 1200 mg	106	bd	bd	bd	bd
PL	96	bd	bd	bd	bd

LPP – lek przeciwpadaczkowy; *populacja ITT (EMA);

4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny wykluczenia chorych z randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania zestawiono w poniższej tabeli.

W grupie leczonych placebo chorzy istotnie statystycznie częściej pozostawali w badaniach przez cały okres obserwacji niż w grupie leczonych lakozamidem w dawce dobowej 400 mg oraz retygabiną w dawce dobowej 600 mg, 900 mg i 1200 mg. W grupie chorych leczonych lakozamidem 200 mg odsetek chorych, którzy ukończyli badania był porównywalny z grupą placebo (tabela 19, rys. 2 i 3).

Analizę odsetka chorych, którzy przerywali badania z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 6.1.2.

Tab. 18. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Badanie, grupa, randomizowani, n	ITT/mITT	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Brak przestrzegania zaleceń przyjmowania leków, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)	Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)
LAKOZAMID									
Ben-Manachem 2007									
LCM 200 mg, n=107	107	16 (15)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	bd	bd	85 (79)
LCM 400 mg, n=108	108	20 (19)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	7 (6)	bd	1 (1)	80 (74)
PL, n=97	97	5 (5)	2 (2)	1 (1)	bd	3 (3)	1 (1)	bd	86 (89)
Halasz 2009									
LCM 200 mg, n=163	163	10 (6)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	8 (5)	1 (1)	2 (1)	136 (83)
LCM 400 mg, n=159	159	25 (16)	2 (1)	0 (0)	3 (2)	5 (3)	0 (0)	2 (1)	122 (77)
PL, n=163	163	9 (6)	1 (1)	3 (2)	2 (1)	5 (3)	3 (2)	2 (1)	141 (87)
Chung 2010									
LCM 400 mg, n=204	201	37 (18)	1 (0,5)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	bd	bd	161 (79)
PL, n=104	104	5 (5)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	1 (1)	bd	90 (87)
RETYGABINA									
French 2011									
RET 1200 mg, n=154	153 ^a	41 (27)	4 (3)	4 (3)	bd	0(0)	1 (1)	6 (4)	97 (63)
PL, n=152	152	13 (9)	4 (3)	2 (1)	bd	1 (1)	2 (1)	4 (3)	127 (84)

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Badanie, grupa, randomizowani, n	ITT/mITT	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Brak przestrzegania zaleceń przyjmowania leków, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)	Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)
Brodie 2010									
RET 600 mg, n=181	181 ^b	26 (14)	6 (3)	0 (0)	bd	5 (3)	4(2)	5 (3)	135 (76)
RET 900 mg, n=179	178 ^b	46 (26)	3 (2)	0 (0)	bd	3 (2)	1 (1)	3 (2)	121 (67)
PL, n=179	179 ^b	14 (8)	2 (1)	5 (3)	bd	1 (1)	2 (1)	3 (2)	153 (85)
Porter 2007									
RET 600 mg, n=100	99	17 (17)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
RET 900 mg, n=95	95	19 (19)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
RET 1200 mg, n=106	106	31 (29)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL, n=96	96	12 (13)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

pacjenci, którzy ukończyli fazę podtrzymywania dawki i fazę przejściową/odstawienia leku (2 osoby z grupy placebo i po 1 osobie z grup lakozamidu 200 mg i 400 mg przerwały badanie po zakończeniu fazy podtrzymywania dawki, przed zakończeniem fazy przejściowej/odstawienia leku); ## pacjenci, którzy ukończyli również fazę przejściową/odstawienia leku. ^a chory nie otrzymał żadnej dawki leku; ^b dane dla populacji ITT (FDA).



Tab. 19. Chorzy, którzy ukończyli badania.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
LCM 200	2	270/260					
LCM 400	3	471/364					
RET 600	1	181/179					
RET 900	1	178/179					
RET 1200	1	153/152					

W grupie LCM 200 istotnie statystycznie większy odsetek chorych ukończyło badanie w porównaniu do grupy RET 900 i RET 1200

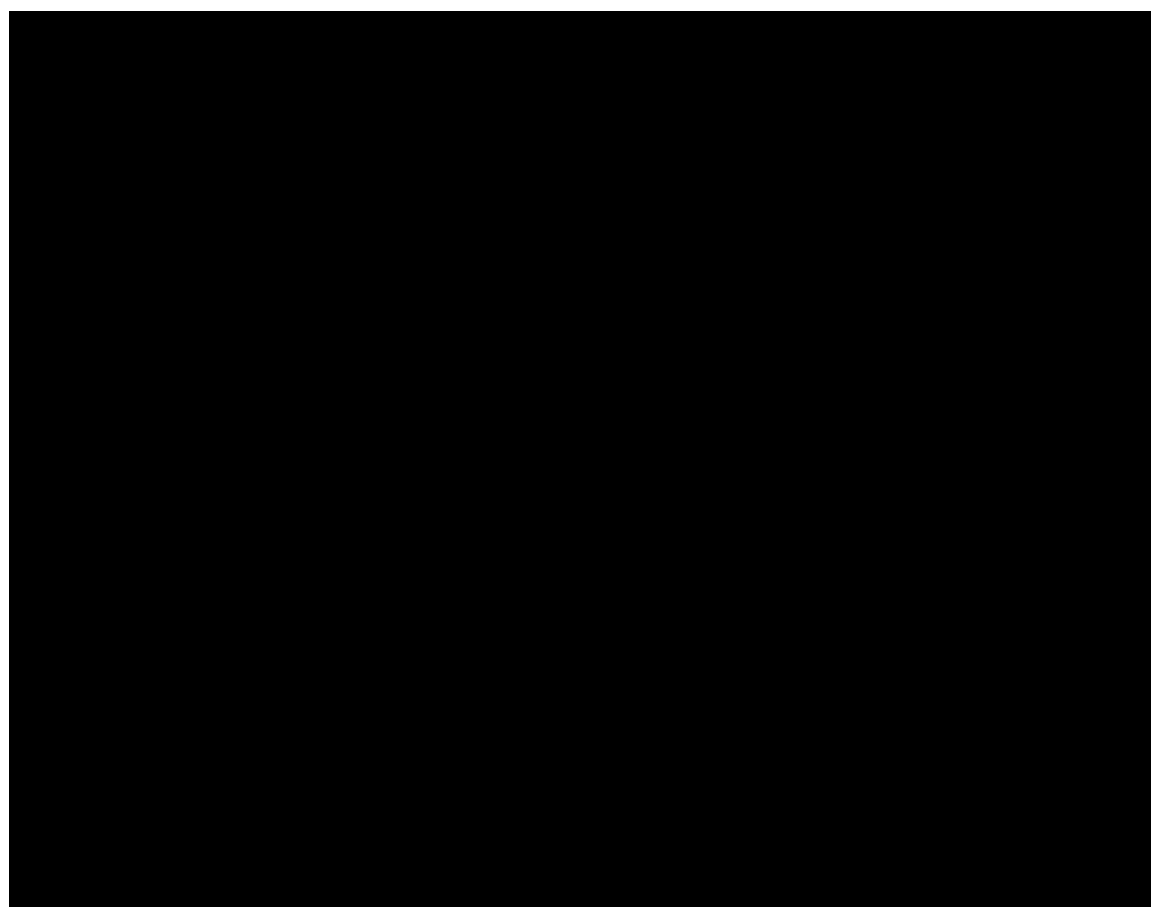
Tab. 20. Chorzy, którzy ukończyli badania - porównanie pośrednie - lakoamid vs retygabina.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200/ RET 600						
LCM 200	2	221/270 (82)				
PLA		227/260 (87)				
RET 600	1	135/181 (74)				
PLA		153/179 (85)				
LCM 200/ RET 900						
LCM 200	2	221/270 (82)				
PLA		227/260 (87)				
RET 900	1	121/178 (68)				
PLA		153/179 (85)				
LCM 200/ RET 1200						
LCM 200	2	221/270 (82)				
PLA		227/260 (87)				
RET 1200	1	97/153 (63)				
PLA		127/152 (83)				
LCM 400/ RET 600						
LCM 400	3	363/471 (77)				

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

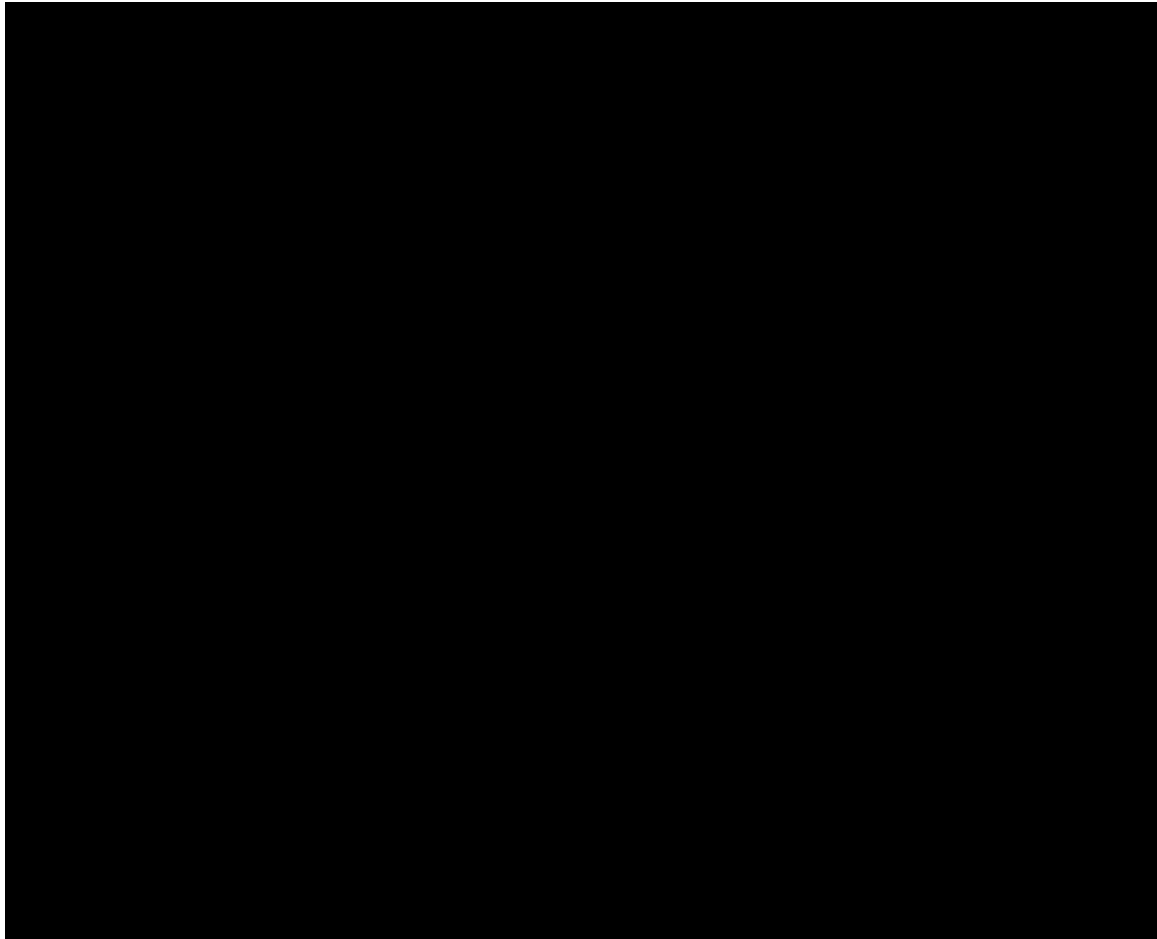
Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
PLA		317/364 (87)			
RET 600 PLA	1	135/181 (74) 153/179 (85)			
LCM 400/ RET 900					
LCM 400 PLA	3	363/471 (77) 317/364 (87)			
RET 900 PLA	1	121/178 (68) 153/179 (85)			
LCM 400/ RET 1200					
LCM 400 PLA	3	363/471 (77) 317/364 (87)			
RET 1200 PLA	1	97/153 (63) 127/152 (83)			

Rys. 2. Chorzy, którzy ukończyli badania (RR).





Rys. 3. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).



5 Ocena skuteczności

Skuteczność stosowania lakozamidu w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, dodatkowo stosujących 1-3 leków przeciwpadaczkowych, oceniono w oparciu o porównanie pośrednie z retygabiną poprzez wspólny komparator – aktywne placebo (kontynuacja poprzedniej terapii).

Ocenę skuteczności lakozamidu przedstawiono na podstawie 6 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (3 badania RCT dla lakozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny). Oprócz publikacji pełnotekstowych, dodatkowo wykorzystano nieopublikowane dane dla lakozamidu dostarczone przez Wnioskodawcę oraz przegląd systematyczny dla retygabiny dostępny na stronie internetowej AOTM.²⁸

We włączonych do analizy badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowe punkty końcowe:
 - mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych częściowych w przeliczeniu na 28 dni;
 - odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych;
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych w przeliczeniu na 28 dni;
 - odsetek chorych z $\geq 75\%$, $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych;
 - odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej;
 - procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej.
 - odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych;

Porównania pośrednie dotyczyły zmian między fazą wstępną a podtrzymującą oraz fazy podtrzymującej badań w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym, gdyż tylko takie dane były dostępne zarówno w badaniach dla lakozamidu, jak i retygabiny.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

Tab. 21. Ocena skuteczności: zestawienie wyników – cz. 1.

Badanie, grupa	Popu- lacja ITT, N	Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w prze- liczeniu na 28 dni,* mediana (za- kres)	Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni,* średnia (SD)	Odsetek pacjentów z ≥50% redukcją napadów padacz- kowych,* n (%)	Odsetek pacjentów z ≥75% redukcją napadów padaczkowych,* n (%)
LAKOZAMID					
Chung 2010					
LCM 400 mg	201	-37,3		77 (38,3)	41 (20,4)
PLA	104	-20,8		19 (18,3)	8 (7,7)
Halasz 2009					
LCM 200 mg	160	-35,3		56 (35,0)	
LCM 400 mg	158	-36,4		64 (40,5)	
PLA	159	-20,5		41 (25,8)	
Ben-Manachem 2007					
LCM 200 mg	107	-26		35 (32,7)	12 (11,2)
LCM 400 mg	107	-39		44 (41,1)	24 (22,4)
PLA	96	-10		21 (21,9)	6 (6,3)
RETYGABINA					
French 2011					
RET 1200	119	-54,5 (-100; 660)	-32,0 (91,86)	66 (55,5)	38 (32,0)
PLA	137	-18,9 (-100; 1382)	-3,1 (135,74)	31 (22,6)	13 (10,0)
Brodie 2010					
RET 600	158	-35,3 (-100; 253)	-25,0 (55,96)	61 (38,6)	27 (17,1)
RET 900	149	-44,3 (-100; 714)	-30,9 (80,49)	70 (47,0)	30 (20,1)
PLA	164	-17,4 (-100; 1589)	-5,1 (133,27)	31 (18,9)	11 (6,7)

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni,* mediana (zakres)	Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni,* średnia (SD)	Odsetek pacjentów z ≥50% redukcją napadów padaczkowych,* n (%)	Odsetek pacjentów z ≥75% redukcją napadów padaczkowych,* n (%)
Porter 2007					
RET 600	83	-30,4 (-100; 1653)	0,5 (193,37)	23 (27,7)	11 (13,0)
RET 900	74	-35,8 (-100; 292)	-23,1 (63,49)	30 (40,5)	12 (16,0)
RET 1200	68	-43,7 (-100; 503)	-25,6 (88,51)	28 (41,2)	15 (22,0)
PLA	78	-22,9 (-100; 200)	-17,5 (52,6)	20 (25,6)	8 (10,0)

* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

Tab. 22. Ocena skuteczności: zestawienie wyników – cz. 2.

Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej, n (%)	Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej, średnia (SD)	Odsetek pacjentów z ≥50 i <75% redukcją napadów padaczkowych,* n (%)	Odsetek pacjentów z ≥25 i <50% redukcją napadów padaczkowych,* n (%)	Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych,* n (%)
LAKOZAMID						
Chung 2010						
LCM 400 mg	201	4 (2,0)	██████████	██████████	██████████	██████████
PLA	104	0 (0,0)	██████████	██████████	██████████	██████████
Halasz 2009						
LCM 200 mg	160	5 (3,6)	██████████	██████████	██████████	██████████
LCM 400 mg	158	3 (2,4)	██████████	██████████	██████████	██████████
PLA	159	3 (2,1)	██████████	██████████	██████████	██████████



Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej, n (%)	Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej, średnia (SD)	Odsetek pacjentów z ≥ 50 i $< 75\%$ redukcją napadów padaczkowych,* n (%)	Odsetek pacjentów z ≥ 25 i $< 50\%$ redukcją napadów padaczkowych,* n (%)	Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych,* n (%)
Ben-Manachem 2007						
LCM 200 mg	107	1 (0,9)				
LCM 400 mg	107	5 (4,7)				
PLA	96	0 (0,0)				
RETYGABINA						
French 2011						
RET 1200	119	9 (7,6)	73,6 (28,60)	28 (24)	16 (13)	20 (17)
PLA	137	2 (1,5)	66,3 (28,26)	18 (13)	31 (23)	41 (30)
Brodie 2010						
RET 600	158	5 (3,2)	72,3 (25,22)	34 (22)	30 (19)	37 (23)
RET 900	149	7 (4,7)	73,4 (28,42)	40 (27)	36 (24)	30 (20)
PLA	164	2 (1,2)	68,7 (27,02)	20 (12)	32 (20)	50 (31)
Porter 2007						
RET 600	83	2 (2,0)	75,8 (21,00)	12 (14)	26 (31)	24 (29)
RET 900	74	4 (5,0)	76,6 (22,82)	18 (24)	15 (20)	18 (24)
RET 1200	68	6 (9,0)	74,5 (24,76)	13 (19)	17 (25)	12 (18)
PLA	78	3 (4,0)	76,8 (19,70)	12 (15)	17 (22)	22 (28)

* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

5.1 Mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni

Mediany procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą i odpowiadające im zakresy w poszczególnych badaniach w grupach LCM 200 i LCM 400 oraz RET 600, RET 900 i RET 1200 przedstawiono powyżej w tabeli 21.

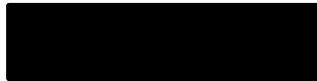
W rozdz. 5.2 przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności LCM 200 i LCM 400 oraz RET 600, RET 900 i RET 1200 w odniesieniu do procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą w oparciu o wartości średnie i odpowiadające im odchylenia standardowe (SD).

5.2 Średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni

Stosowanie LCM 200 i LCM 400 oraz RET 600, RET 900 i RET 1200 powodowało porównywalną redukcję częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

Tab. 23. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

Porównanie	Liczba badań	N	MD [95% CI]; p	LCM vs RET: MD [95% CI]
LCM 200 / RET 600				
LCM 200 vs PLA	2	██████	████████████████████	████████████████████
RET 600 vs PLA	2	██████	████████████████████	
LCM 200 / RET 900				
LCM 200 vs PLA	2	██████	████████████████████	████████████████████
RET 900 vs PLA	2	██████	████████████████████	
LCM 200 / RET 1200				
LCM 200 vs PLA	2	██████	████████████████████	████████████████████
RET 1200 vs PLA	2	██████	████████████████████	
LCM 400 / RET 600				
LCM 400 vs PLA	3	██████	████████████████████	████████████████████
RET 600 vs PLA	2	██████	████████████████████	
LCM 400 / RET 900				
LCM 400 vs PLA	3	██████	████████████████████	████████████████████



Porównanie	Liczba badań	N	MD [95% CI]; p	LCM vs RET: MD [95% CI]
RET 900 vs PLA	2	██████	████████████████████	
LCM 400 / RET 1200				
LCM 400 vs PLA	3	██████	████████████████████	████████████████████
RET 1200 vs PLA	2	██████	████████████████████	

* wyniki w modelu efektów losowych.

5.3 Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych

Stosowanie RET 1200 powodowało $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie większej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania LCM 200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą ██████████
██████████

Tab. 24. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600					
LCM 200	2	91/267 (34,1)	████████████████████	██████	████████████████████
PLA		62/255 (24,3)	████████████████████		
RET 600	2	84/241 (34,9)	████████████████████	█	████████████████████
PLA		51/242 (21,1)	████████████████████		
LCM 200 / RET 900					
LCM 200	2	91/267 (34,1)	████████████████████	██████	████████████████████
PLA		62/255 (24,3)	████████████████████		
RET 900	2	100/223 (44,8)	████████████████████	██████	████████████████████
PLA		51/242 (21,1)	████████████████████		
LCM 200 / RET 1200					
LCM 200	2	91/267 (34,1)	████████████████████	██████	████████████████████
PLA		62/255 (24,3)	████████████████████		
RET 1200	2	94/187 (50,3)	████████████████████	██████	████████████████████
PLA		51/215 (23,7)	████████████████████		
LCM 400 / RET 600					
LCM 400	3	185/466 (39,7)	████████████████████	██████	████████████████████

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
PLA		81/359 (22,6)			
RET 600	2	84/241 (34,9)			
PLA		51/242 (21,1)			
LCM 400 / RET 900					
LCM 400	3	185/466 (39,7)			
PLA		81/359 (22,6)			
RET 900	2	100/223 (44,8)			
PLA		51/242 (21,1)			
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400	3	185/466 (39,7)			
PLA		81/359 (22,6)			
RET 1200	2	94/187 (50,3)			
PLA		51/215 (23,7)			

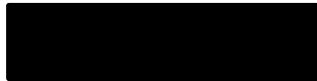
* wyniki w modelu efektów losowych.

5.4 Odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych

Stosowanie RET 1200 powodowało $\geq 75\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie większej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania LCM 200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą

Tab. 25. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą .

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600					
LCM 200	2				
PLA					
RET 600	2				
PLA					
LCM 200 / RET 900					



Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
RET 900 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
RET 1200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	3	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
RET 600 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	3	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
RET 900 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
LCM 400 / RET 1200						
LCM 400 PLA	3	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
RET 1200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████

* wyniki w modelu efektów losowych.

5.5 Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej

W grupie RET 1200 odnotowano większy odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej w porównaniu do grupy LCM 200, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ██████████
██████████

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Tab. 26. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	2	6/267 (2,2) 3/255 (1,2)	██████████ ██████████	█		██████████
RET 600 PLA	2	7/241 (2,9) 5/242 (2,1)	██████████ ██████████	█		██████████
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	2	6/267 (2,2) 3/255 (1,2)	██████████ ██████████	█		██████████
RET 900 PLA	2	11/223 (4,9) 5/242 (2,1)	██████████ ██████████	█		██████████
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	2	6/267 (2,2) 3/255 (1,2)	██████████ ██████████	█		██████████
RET 1200 PLA	2	15/187 (8,0) 5/215 (2,3)	██████████ ██████████	██████████		██████████
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	3	12/466 (2,6) 3/359 (0,8)	██████████ ██████████	██████████		██████████
RET 600 PLA	2	7/241 (2,9) 5/242 (2,1)	██████████ ██████████	█		██████████
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	3	12/466 (2,6) 3/359 (0,8)	██████████ ██████████	██████████		██████████
RET 900 PLA	2	11/223 (4,9) 5/242 (2,1)	██████████ ██████████	█		██████████
LCM 400 / RET 1200						
LCM 400 PLA	3	12/466 (2,6) 3/359 (0,8)	██████████ ██████████	██████████		██████████
RET 1200 PLA	2	15/187 (8,0) 5/215 (2,3)	██████████ ██████████	██████████		██████████

5.6 Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej

Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był istotnie statystycznie większy w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600

Tab. 27. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej.

Porównanie	Liczba badań	N	MD [95% CI]; p	LCM vs RET: MD [95% CI]
LCM 200 / RET 600				
LCM 200 vs PLA	2	██████	████████████████	████████████████
RET 600 vs PLA	2	██████	████████████████	
LCM 200 / RET 900				
LCM 200 vs PLA	2	██████	████████████████	████████████████
RET 900 vs PLA	2	██████	████████████████	
LCM 200 / RET 1200				
LCM 200 vs PLA	2	██████	████████████████	████████████████
RET 1200 vs PLA	2	██████	████████████████	
LCM 400 / RET 600				
LCM 400 vs PLA	3	██████	████████████████	████████████████
RET 600 vs PLA	2	██████	████████████████	
LCM 400 / RET 900				
LCM 400 vs PLA	3	██████	████████████████	████████████████
RET 900 vs PLA	2	██████	████████████████	
LCM 400 / RET 1200				
LCM 400 vs PLA	3	██████	████████████████	████████████████
RET 1200 vs PLA	2	██████	████████████████	

* wyniki w modelu efektów losowych.

5.7 Odsetek chorych z ≥ 50 i $< 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych

Odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $< 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Tab. 28. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $< 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą .

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	1	██████████ ██████████	██████████ ██████████	█	██████████ ██████████	
RET 600 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	█		
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	1	██████████ ██████████	██████████ ██████████	█	██████████ ██████████	
RET 900 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████		
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	1	██████████ ██████████	██████████ ██████████	█	██████████ ██████████	
RET 1200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████		
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████	██████████ ██████████	
RET 600 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	█		
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████	██████████ ██████████	
RET 900 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████		
LCM 400 / RET 1200						
LCM 400 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████	██████████ ██████████	
RET 1200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████		

* wyniki w modelu efektów losowych.

5.8 Odsetek chorych z ≥ 25 i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych

Odsetek chorych z ≥ 25 i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach.

Tab. 29. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT [95%CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	1	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	
RET 600 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████		
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	1	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	
RET 900 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████		
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	1	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	
RET 1200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████		
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	
RET 600 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████		
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	
RET 900 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████		

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI]
LCM 400 / RET 1200						
LCM 400 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
RET 1200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████

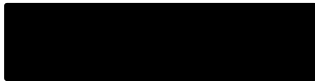
* wyniki w modelu efektów losowych.

5.9 Odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych

W grupie LCM 400 występował mniejszy odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą w porównaniu do grupy RET 600, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ██████████

Tab. 30. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
RET 600 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
RET 900 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	2	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████



Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
RET 1200 PLA	2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]		
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	3	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
RET 600 PLA	2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	3	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
RET 900 PLA	2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	
LCM 400 / RET 1200						
LCM 400 PLA	3	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
RET 1200 PLA	2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

6 Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lakozamidu w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, dodatkowo stosujących 1-3 leków przeciwpadaczkowych, oceniono w oparciu o porównanie pośrednie z retygabiną poprzez wspólny komparator – aktywne placebo (kontynuacja poprzedniej terapii).

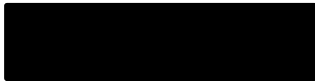
Ocenę bezpieczeństwa lakozamidu przedstawiono na podstawie 6 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (3 badania RCT dla lakozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny). Oprócz publikacji pełnotekstowych, dodatkowo wykorzystano nieopublikowane dane dla lakozamidu dostarczone przez Wnioskodawcę oraz przegląd systematyczny dla retygabiny dostępny na stronie internetowej AOTM.²⁸

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych^{13,15} przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia). Analiza kliniczna. [REDACTED] lipiec 2013.).

W 2008 roku opublikowano ostrzeżenia FDA, MHRA oraz *The Physician's Desk Reference* dotyczące możliwości wystąpienia myśli i czynów samobójczych podczas stosowania 11 ocenianych leków przeciwpadaczkowych, w tym kwasu walproinowego, felbamatu, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny, topiramatu, zonisamidu oraz lakozamidu. Ocenę ryzyka wystąpienia myśli i czynów samobójczych przeprowadzono na podstawie 199 badań klinicznych dotyczących tych leków.^{29,30,31}

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) związanych z bezpieczeństwem lakozamidu.^{32,33}

26 kwietnia 2013 r. *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) wydał komunikat, zgodnie z którym stosowanie retygabiny może powodować pigmentację oka (m.in. siatkówki, twardówki, spojówki, ciała szklistego) oraz skóry (zwłaszcza w okolicach paznokci i warg, ale także rozległe przebarwienia skóry twarzy i nóg). Pigmentacja siatkówki może spowodować poważne zaburzenia wzroku, w tym utratę wzroku, zwłaszcza że u kilku pacjentów zaobserwowano zmniejszoną ostrość widzenia. Obecnie nie wiadomo czy wspomniane zmiany są odwracalne. W związku z powyższym, wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie retygabiną powinni przejść dokładne badanie oczu i przeprowadzać regularne badania kontrolne. W przypadku zaburzeń wzroku należy przerwać leczenie



retygabina, nawet przy braku alternatywnej metody leczenia. W przypadku przebarwień skóry należy rozważyć zmianę terapii retygabina na inną.³⁴

30 maja 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (CHMP) zalecił ograniczenie stosowania leku przeciwpadaczkowego Trobalt® (retygabina) tylko do pacjentów, dla których inne leki przeciwpadaczkowe były niewłaściwe, lub nie były dobrze przez nich tolerowane. Jest to rezultat dokładnej oceny przypadków pigmentacji (odbiegające od normy przebarwienia) skóry, paznokci, warg i oka, włącznie z siatkówką (wrażliwej na światło warstwy tylnej części oka) zgłaszanych przez pacjentów biorących udział w długoterminowych badaniach. CHMP zalecił, żeby pacjenci obecnie leczeni Trobaltem® poddani zostali ocenie konieczności stosowania tego leku podczas rutynowej wizyty. Należy ponownie oszacować stosunek korzyści do ryzyka stosowania Trobaltu® i poinformować chorych o nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa. CHMP zalecił także, przeprowadzanie dokładnych badań oka na początku leczenia (nowi pacjenci) oraz co przynajmniej sześć miesięcy w trakcie leczenia. Jeśli zostaną wykryte pigmentacja siatkówki lub zmiany widzenia, leczenie Trobaltem® należy kontynuować jedynie po dokładnej ponownej ocenie stosunku korzyści i ryzyka. Wśród 55 pacjentów, którzy przyjmowali Trobalt® w badaniach długoterminowych i którzy zostali do tej pory przebadani, u 15 pojawiła się pigmentacja siatkówki. U około jednej trzeciej z tych 15 pacjentów z pigmentacją siatkówki, pojawiły się także zaburzenia wzroku, chociaż przebiegało ono łagodnie u wszystkich, z wyjątkiem jednego pacjenta. Nie wiadomo obecnie, czy te zaburzenia były obecne przed rozpoczęciem przyjmowania leku Trobalt®, czy w jakikolwiek sposób są powiązane z pigmentacją. Dodatkowo zgłoszono 51 przypadków niebiesko-szarej zabarwienia paznokci, warg i skóry, w badaniach długoterminowych. Obecnie charakter przebarwień i w jaki sposób mogły zostać wywołane przyjmowanym lekiem, muszą zostać wyjaśnione. CHMP w swojej ocenie wziął pod uwagę nie tylko znaczenie pigmentacji siatkówki, która może prowadzić do zaburzeń wzroku, ale także wziął pod uwagę fakt, że niekontrolowana padaczka jest poważnym zaburzeniem, które nieleczone może zagrażać życiu. Dlatego CHMP doszedł do wniosku, że Trobalt nadal stanowi cenną alternatywę terapeutyczną dla pacjentów, u których napadów padaczkowych nie udaje się kontrolować przy pomocy innych leków.³⁵

3 czerwca 2013 roku Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) poinformował o wydanym przez CHMP komunikacie i najnowszych zaleceniach dotyczących stosowania retygabiny (Trobalt®) przedstawionych powyżej.³⁶

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zaburzenia układu nerwowego;

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania;
- zaburzenia ucha i błędnika;
- zaburzenia oka;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

Tab. 31. Ocena bezpieczeństwa: zestawienie wyników – cz. 1.

Badanie, grupa	Populacja <i>Safety Set</i> , N	Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	Zdarzenia nie- pożądane pow. przerw. leczenia, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepo- żądane, n (%)	Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, n (%)	Ból głó- wy, n (%)	Amnezja, n (%)	Zaburzenia mowy, n (%)	Senność, n (%)
LAKOZAMID									
Chung 2010									
LCM 400 mg	204	█	37 (18)	12 (6)	86 (42)	26 (13)	bd	bd	21 (10)
PLA	104	█	5 (5)	3 (3)	11 (11)	12 (12)	bd	bd	7 (7)
Halasz 2009									
LCM 200 mg	163	█	10 (6)	13 (8)	17 (10)	18 (11)	bd	bd	7 (4)
LCM 400 mg	159	█	24 (15)	15 (9)	25 (16)	13 (8)	bd	bd	6 (4)
PLA	163	█	8 (5)	6 (4)	8 (5)	12 (7)	bd	bd	6 (4)
Ben-Manachem 2007									
LCM 200 mg	107	85 (79)	12 (11)	10 (9)	26 (24)	12 (11)	█	█	8 (7)
LCM 400 mg	108	87 (81)	20 (19)	7 (6)	28 (26)	26 (24)	█	█	13 (12)
PLA	97	68 (70)	5 (5)	5 (5)	10 (10)	9 (9)	█	█	6 (6)
RETYGABINA									
French 2011									
RET 1200	153	140 (91,5)	41 (26,8)	19 (12,4)	62 (40,5)	19 (12,4)	bd	13 (8,5)	48 (31,4)
PLA	152	129 (84,9)	13 (8,6)	8 (5,3)	21 (13,8)	28 (18,4)	bd	0 (0,0)	27 (17,8)
Brodie 2010									
RET 600	181	132 (72,9)	31 (17,0)	14 (8,0)	31 (17,1)	20 (11,0)	bd	bd	26 (14,4)
RET 900	178	141 (79,2)	46 (26,0)	14 (8,0)	47 (26,4)	31 (17,4)	bd	bd	47 (26,4)
PLA	179	118 (65,9)	14 (8,0)	7 (4,0)	12 (6,7)	26 (14,5)	bd	bd	18 (10,1)

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Badanie, grupa	Populacja <i>Safety Set</i> , N	Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	Zdarzenia nie- pożądane pow. przerw. lecze- nia, n (%)	Ciężkie zda- rzenia niepo- żądane, n (%)	Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, n (%)	Ból głó- wy, n (%)	Amnezja, n (%)	Zaburzenia mowy, n (%)	Senność, n (%)
Porter 2007									
RET 600	100	bd	17 (17,0)	8 (8,0)	8 (8,0)	11 (11,0)	0 (0,0)	5 (5,0)	17 (17,0)
RET 900	95	bd	19 (20,0)	3 (3,2)	17 (17,9)	15 (15,8)	5 (5,3)	12 (12,6)	20 (21,1)
RET 1200	106	bd	31 (29,2)	10 (9,4)	19 (17,9)	18 (17,0)	12 (11,3)	17 (16,0)	24 (22,6)
PLA	96	bd	12 (12,5)	8 (8,3)	4 (4,2)	10 (10,4)	1 (1,0)	0 (0,0)	6 (6,3)

Tab. 32. Ocena bezpieczeństwa: zestawienie wyników – cz. 2.

Badanie, grupa	Populacja <i>Safety Set</i> , N	Drżenie, n (%)	Zaburzenia koordynacji ruchowej, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Astenia, n (%)	Zawroty głó- wy z uczu- ciem wiro- wania, n (%)	Podwój- ne wi- dzenie, n (%)	Niewyraźne wi- dzenie, n (%)	Nudności, n (%)	Wymioty, n (%)
LAKOZAMID										
Chung 2010										
LCM 400 mg	204	19 (9)	18 (9)	bd	bd	bd	21 (10)	23 (11)	24 (12)	18 (9)
PLA	104	8 (8)	2 (2)	bd	bd	bd	3 (3)	3 (3)	5 (5)	3 (3)
Halasz 2009										
LCM 200 mg	163	bd	7 (4)	8 (5)	bd	11 (7)	13 (8)	bd	9 (6)	5 (3)
LCM 400 mg	159	bd	10 (6)	10 (6)	bd	10 (6)	16 (10)	bd	13 (8)	9 (6)
PLA	163	bd	1 (1)	6 (4)	bd	3 (2)	2 (1)	bd	2 (1)	3 (2)
Ben-Manachem 2007										
			ataksja					w. nieprawidłowe		
LCM 200 mg	107	bd	4 (4)	11 (10)	■	bd	4 (4)	4 (4)	11 (10)	11 (10)
LCM 400 mg	108	bd	14 (13)	13 (12)	■	bd	12 (11)	12 (11)	16 (15)	13 (12)
PLA	97	bd	3 (3)	5 (5)	■	bd	2 (2)	5 (5)	9 (9)	3 (3)

Badanie, grupa	Populacja <i>Safety Set</i> , N	Drżenie, n (%)	Zaburzenia koordynacji ruchowej, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Astenia, n (%)	Zawroty głowy z uczuciem wirowania, n (%)	Podwójne widzenie, n (%)	Niewyraźne widzenie, n (%)	Nudności, n (%)	Wymioty, n (%)
RETYGABINA										
French 2011			ataksja							
RET 1200	153	17 (11,1)	18 (11,8)	24 (15,7)	bd	9 (5,9)	10 (6,5)	18 (11,8)	16 (10,5)	8 (5,2)
PLA	152	6 (3,9)	6 (3,9)	12 (7,9)	bd	4 (2,6)	4 (2,6)	4 (2,6)	10 (6,6)	8 (5,3)
Brodie 2010										
RET 600	181	3 (1,7)	11 (6,1)	31 (17,1)	9 (5,0)	15 (8,3)	12 (6,6)	1 (0,6)	11 (6,1)	bd
RET 900	178	16 (9,0)	9 (5,1)	27 (15,2)	12 (6,7)	13 (7,3)	10 (5,6)	9 (5,1)	12 (6,7)	bd
PLA	179	4 (2,2)	3 (1,7)	5 (2,8)	4 (2,2)	5 (2,8)	2 (1,1)	3 (1,7)	7 (3,9)	bd
Porter 2007										
RET 600	100	3 (3,0)	bd	bd	14 (14,0)	6 (6,0)	bd	bd	bd	bd
RET 900	95	10 (10,5)	bd	bd	18 (18,9)	7 (7,4)	bd	bd	bd	bd
RET 1200	106	12 (11,3)	bd	bd	14 (13,2)	15 (14,2)	bd	bd	bd	bd
PLA	96	2 (2,1)	bd	bd	9 (9,4)	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd

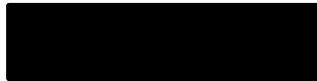
6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Zdarzenia niepożądane łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [REDACTED]

Tab. 33. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zdarzenia niepożądane łącznie.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI]; p RD [95%CI]; p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]	
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 600 PLA	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 900 PLA	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 1200 PLA	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 600 PLA	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 900	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
PLA						
LCM 400 / RET 1200						
LCM 400	3					
PLA						
RET 1200	1					
PLA						

6.1.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia częściej występowały w grupie RET 1200 w porównaniu do grupy LCM 200, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej

Tab. 34. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200	2	22/270 (8,1)				
PLA		13/260 (5,0)				
RET 600	2	48/281 (17,1)				
PLA		26/275 (9,5)				
LCM 200 / RET 900						
LCM 200	2	22/270 (8,1)				
PLA		13/260 (5,0)				
RET 900	2	65/273 (23,8)				
PLA		26/275 (9,5)				
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200	2	22/270 (8,1)				
PLA		13/260 (5,0)				
RET 1200	2	72/259 (27,8)				
PLA		25/248 (10,1)				
LCM 400 / RET 600						

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 400 PLA	3	81/471 (17,2) 18/364 (4,9)	██████████ ██████████	██████	██████████
RET 600 PLA	2	48/281 (17,1) 26/275 (9,5)	██████████ ██████████	██████	██████████
LCM 400 / RET 900					
LCM 400 PLA	3	81/471 (17,2) 18/364 (4,9)	██████████ ██████████	██████	██████████
RET 900 PLA	2	65/273 (23,8) 26/275 (9,5)	██████████ ██████████	██████	██████████
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400 PLA	3	81/471 (17,2) 18/364 (4,9)	██████████ ██████████	██████	██████████
RET 1200 PLA	2	72/259 (27,8) 25/248 (10,1)	██████████ ██████████	██████	██████████

* wyniki w modelu efektów losowych.

6.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

W przypadku porównania RET 900 vs PLA wykazano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami ($I^2 > 75\%$), w związku z czym wyniki obu badań analizowano osobno. Osobna analiza na podstawie badania Brodie 2010 wykazała, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do RET 900 ██████████

██████████ Wniosków tych nie potwierdza osobna analiza w oparciu o badanie Porter 2007 oraz łączna analiza obydwu badań z uwzględnieniem modelu efektów losowych.

Tab. 35. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
RET 600 PLA	2	22/281 (7,8) 15/275 (5,5)	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
RET 900 PLA	2	17/273 (6,2) 15/275 (5,5)	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
RET 900 PLA	1	14/178 (7,9) 7/179 (3,9)	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
RET 900 PLA	1	3/95 (3,2) 8/96 (8,3)	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
RET 1200 PLA	2	29/259 (11,2) 16/248 (6,5)	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
RET 600 PLA	2	22/281 (7,8) 15/275 (5,5)	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
RET 900 PLA	2	17/273 (6,2) 15/275 (5,5)	██████████ ██████████	█	
LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)	██████████ ██████████	█████ ███	██████████ ██████████
RET 900 PLA	1	14/178 (7,9) 7/179 (3,9)	██████████ ██████████	█	██████████
LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)	██████████ ██████████	█████ ███	██████████ ██████████
RET 900 PLA	1	3/95 (3,2) 8/96 (8,3)	██████████ ██████████	█	██████████
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)	██████████ ██████████	█████ ███	██████████ ██████████
RET 1200 PLA	2	29/259 (11,2) 16/248 (6,5)	██████████ ██████████	█	██████████ ██████████

* wyniki w modelu efektów losowych.

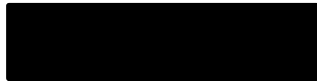
6.2 Zaburzenia układu nerwowego

6.2.1 Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi

Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Tab. 36. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zawroty głowy z zaburzeniem równowagi.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600					
LCM 200 PLA	2	43/270 (15,9) 18/260 (6,9)	██████████ ██████████	█████ ███	██████████ ██████████
RET 600 PLA	2	39/281 (13,9) 16/275 (5,8)	██████████ ██████████	█████ ███	██████████ ██████████



Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
RD [95%CI]					
LCM 200 / RET 900					
LCM 200	2	43/270 (15,9)	██████████	██	██████████
PLA		18/260 (6,9)	██████████	██	
RET 900	2	64/273 (23,4)	██████████	██	██████████
PLA		16/275 (5,8)	██████████	██	
LCM 200 / RET 1200					
LCM 200	2	43/270 (15,9)	██████████	██	██████████
PLA		18/260 (6,9)	██████████	██	
RET 1200	2	81/259 (31,3)	██████████	██	██████████
PLA		25/248 (10,1)	██████████	██	
LCM 400 / RET 600					
LCM 400	3	139/471 (29,5)	██████████	██	██████████
PLA		29/364 (8,0)	██████████	██	
RET 600	2	39/281 (13,9)	██████████	██	██████████
PLA		16/275 (5,8)	██████████	██	
LCM 400 / RET 900					
LCM 400	3	139/471 (29,5)	██████████	██	██████████
PLA		29/364 (8,0)	██████████	██	
RET 900	2	64/273 (23,4)	██████████	██	██████████
PLA		16/275 (5,8)	██████████	██	
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400	3	139/471 (29,5)	██████████	██	██████████
PLA		29/364 (8,0)	██████████	██	
RET 1200	2	81/259 (31,3)	██████████	██	██████████
PLA		25/248 (10,1)	██████████	██	

* wyniki w modelu efektów losowych.

6.2.2 Ból głowy

Ból głowy występował z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Tab. 37. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: ból głowy.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	2	30/270 (11,1) 21/260 (8,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
RET 600 PLA	2	31/281 (11,0) 36/275 (13,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	2	30/270 (11,1) 21/260 (8,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
RET 900 PLA	2	46/273 (16,8) 36/275 (13,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	2	30/270 (11,1) 21/260 (8,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
RET 1200 PLA	2	37/259 (14,3) 38/248 (15,3)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	3	65/471 (13,8) 33/364 (9,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
RET 600 PLA	2	31/281 (11,0) 36/275 (13,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	3	65/471 (13,8) 33/364 (9,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
RET 900 PLA	2	46/273 (16,8) 36/275 (13,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
LCM 400 / RET 1200						
LCM 400 PLA	3	65/471 (13,8) 33/364 (9,1)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████
RET 1200 PLA	2	37/259 (14,3) 38/248 (15,3)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■ ■	██████████ ██████████

* wyniki w modelu efektów losowych.

6.2.3 Amnezja

Amnezja istotnie statystycznie rzadziej występowała w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200

Tab. 38. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: amnezja.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	1					
RET 600 PLA	1					
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	1					
RET 900 PLA	1					
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	1					
RET 1200 PLA	1					
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	1					
RET 600 PLA	1					
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	1					
RET 900 PLA	1					
LCM 400 / RET 1200						

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
LCM 400 PLA	1	██████ ██████	██████████ ██████████	██████	██████████	██████████
RET 1200 PLA	1	██████ ██████	██████████ ██████████	██████ ██████	██████████	██████████

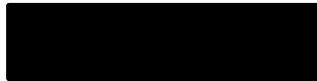
6.2.4 Zaburzenia mowy

Zaburzenia mowy istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupach LCM 200 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 ██████████

██████████ Zaburzenia mowy również rzadziej występowały w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ██████████

Tab. 39. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zaburzenia mowy.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	1	██████ ██████	██████████ ██████████	██████	██████████	██████████
RET 600 PLA	1	██████ ██████	██████████ ██████████	██████ ██████	██████████	██████████
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	1	██████ ██████	██████████ ██████████	██████	██████████	██████████
RET 900 PLA	1	██████ ██████	██████████ ██████████	██████ ██████	██████████	██████████
LCM 200 / RET 1200						



Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 PLA	1	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 1200 PLA	2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 600					
LCM 400 PLA	1	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 600 PLA	1	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 900					
LCM 400 PLA	1	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 900 PLA	1	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400 PLA	1	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 1200 PLA	2	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]

* wyniki w modelu efektów losowych.

6.2.5 Senność

Senność z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 900 [REDACTED]

Senność częściej występowała w grupie RET 1200 w porównaniu do LCM 200 oraz RET 900 i RET 1200 w porównaniu do LCM 400, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [REDACTED]

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Tab. 40. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: senność.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600					
LCM 200 PLA	2	15/270 (5,6) 12/260 (4,6)	██████████ ██████████	█ █	██████████ ██████████
RET 600 PLA	2	43/281 (15,3) 24/275 (8,7)	██████████ ██████████	███ █	██████████ ██████████
LCM 200 / RET 900					
LCM 200 PLA	2	15/270 (5,6) 12/260 (4,6)	██████████ ██████████	█ █	██████████ ██████████
RET 900 PLA	2	67/273 (24,5) 24/275 (8,7)	██████████ ██████████	███ █	██████████ ██████████
LCM 200 / RET 1200					
LCM 200 PLA	2	15/270 (5,6) 12/260 (4,6)	██████████ ██████████	█ █	██████████ ██████████
RET 1200 PLA	2	72/259 (27,8) 33/248 (13,3)	██████████ ██████████	███ █	██████████ ██████████
LCM 400 / RET 600					
LCM 400 PLA	3	40/471 (8,5) 19/364 (5,2)	██████████ ██████████	█ █	██████████ ██████████
RET 600 PLA	2	43/281 (15,3) 24/275 (8,7)	██████████ ██████████	███ █	██████████ ██████████
LCM 400 / RET 900					
LCM 400 PLA	3	40/471 (8,5) 19/364 (5,2)	██████████ ██████████	█ █	██████████ ██████████
RET 900 PLA	2	67/273 (24,5) 24/275 (8,7)	██████████ ██████████	███ █	██████████ ██████████
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400 PLA	3	40/471 (8,5) 19/364 (5,2)	██████████ ██████████	█ █	██████████ ██████████
RET 1200 PLA	2	72/259 (27,8) 33/248 (13,3)	██████████ ██████████	███ █	██████████ ██████████

* wyniki w modelu efektów losowych.

6.2.6 Drżenie

Drżenie występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 900

Tab. 41. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: drżenie.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
			RD [95%CI], p	RD [95%CI]	
LCM 400 / RET 600					
LCM 400	1	19/204 (9,3)			
PLA		8/104 (7,7)			
RET 600	2	6/281 (2,1)			
PLA		6/275 (2,2)			
LCM 400 / RET 900					
LCM 400	1	19/204 (9,3)			
PLA		8/104 (7,7)			
RET 900	2	26/273 (9,5)			
PLA		6/275 (2,2)			
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400	1	19/204 (9,3)			
PLA		8/104 (7,7)			
RET 1200	2	29/259 (11,2)			
PLA		8/248 (3,2)			

6.2.7 Zaburzenia koordynacji ruchowej

Zaburzenia koordynacji występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Tab. 42. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zaburzenia koordynacji ruchowej.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600					
LCM 200 PLA	2	11/270 (4,1) 4/260 (1,5)	██████████ ██████████	█	██████████
RET 600 PLA	1	11/181 (6,1) 3/179 (1,7)	██████████ ██████████	███████ ███	██████████
LCM 200 / RET 900					
LCM 200 PLA	2	11/270 (4,1) 4/260 (1,5)	██████████ ██████████	█	██████████
RET 900 PLA	1	9/178 (5,1) 3/179 (1,7)	██████████ ██████████	█	██████████
LCM 200 / RET 1200					
LCM 200 PLA	2	11/270 (4,1) 4/260 (1,5)	██████████ ██████████	█	██████████
RET 1200 PLA	1	18/153 (11,8) 6/152 (3,9)	██████████ ██████████	███████ ███	██████████
LCM 400 / RET 600					
LCM 400 PLA	3	42/471 (8,9) 6/364 (1,6)	██████████ ██████████	███████ ███	██████████
RET 600 PLA	1	11/181 (6,1) 3/179 (1,7)	██████████ ██████████	███████ ███	██████████
LCM 400 / RET 900					
LCM 400 PLA	3	42/471 (8,9) 6/364 (1,6)	██████████ ██████████	███████ ███	██████████
RET 900 PLA	1	9/178 (5,1) 3/179 (1,7)	██████████ ██████████	█	██████████
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400 PLA	3	42/471 (8,9) 6/364 (1,6)	██████████ ██████████	███████ ███	██████████
RET 1200 PLA	1	18/153 (11,8) 6/152 (3,9)	██████████ ██████████	███████ ███	██████████

6.3 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

6.3.1 Zmęczenie

Zmęczenie istotnie statystycznie częściej występowało w grupie RET 600 i RET 900 w porównaniu do grupy LCM 200

Zmęczenie częściej występowało w grupie RET 600 i RET 900 również w porównaniu do LCM 400, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej

Tab. 43. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zmęczenie.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]	RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200	2	19/270 (7,0)		■		
PLA		11/260 (4,2)				
RET 600	1	31/181 (17,1)		■		
PLA		5/179 (2,8)				
LCM 200 / RET 900						
LCM 200	2	19/270 (7,0)		■		
PLA		11/260 (4,2)				
RET 900	1	27/178 (15,2)		■		
PLA		5/179 (2,8)				
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200	2	19/270 (7,0)		■		
PLA		11/260 (4,2)				
RET 1200	1	24/153 (15,7)		■		
PLA		12/152 (7,9)				
LCM 400 / RET 600						
LCM 400	2	23/267 (8,6)		■		
PLA		11/260 (4,2)				
RET 600	1	31/181 (17,1)		■		
PLA		5/179 (2,8)				

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

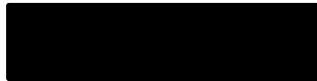
Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
RD [95%CI], p					
LCM 400 / RET 900					
LCM 400	2	23/267 (8,6)	██████████	██████	██████████
PLA		11/260 (4,2)	██████████	██████	
RET 900	1	27/178 (15,2)	██████████	██████	██████████
PLA		5/179 (2,8)	██████████	██████	
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400	2	23/267 (8,6)	██████████	██████	██████████
PLA		11/260 (4,2)	██████████	██████	
RET 1200	1	24/153 (15,7)	██████████	██████	██████████
PLA		12/152 (7,9)	██████████	██████	

6.3.2 Astenia

Astenia występowała z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Tab. 44. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: astenia.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
RD [95%CI], p					
LCM 200 / RET 600					
LCM 200	1	██████████	██████████	██████	██████████
PLA		██████████	██████████	██████	
RET 600	2	██████████	██████████	██████	██████████
PLA		██████████	██████████	██████	
LCM 200 / RET 900					
LCM 200	1	██████████	██████████	██████	██████████
PLA		██████████	██████████	██████	
RET 900	2	██████████	██████████	██████	██████████
PLA		██████████	██████████	██████	
LCM 200 / RET 1200					
LCM 200	1	██████████	██████████	██████	██████████
PLA		██████████	██████████	██████	
RET 1200	1	██████████	██████████	██████	██████████



Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
PLA						
LCM 400 / RET 600						
LCM 400	1					
PLA						
RET 600	2					
PLA						
LCM 400 / RET 900						
LCM 400	1					
PLA						
RET 900	2					
PLA						
LCM 400 / RET 1200						
LCM 400	1					
PLA						
RET 1200	1					
PLA						

6.4 Zaburzenia ucha i błędnika

6.4.1 Zawroty głowy z uczuciem wirowania

Zawroty głowy z uczuciem wirowania występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Tab. 45. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: zawroty głowy z uczuciem wirowania.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200	1	11/163 (6,7)				
PLA		3/163 (1,8)				
RET 600	2	21/281 (7,5)				
PLA		5/275 (1,8)				

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 900					
LCM 200 PLA	1	11/163 (6,7) 3/163 (1,8)	██████████ ██████████	██████ ████	██████████
RET 900 PLA	2	20/273 (7,3) 5/275 (1,8)	██████████ ██████████	██████ ████	██████████
LCM 200 / RET 1200					
LCM 200 PLA	1	11/163 (6,7) 3/163 (1,8)	██████████ ██████████	██████ ████	██████████
RET 1200 PLA	2	24/259 (9,3) 4/248 (1,6)	██████████ ██████████	███ ███	██████████
LCM 400 / RET 600					
LCM 400 PLA	1	10/159 (6,3) 3/163 (1,8)	██████████ ██████████	██████ ████	██████████
RET 600 PLA	2	21/281 (7,5) 5/275 (1,8)	██████████ ██████████	██████ ████	██████████
LCM 400 / RET 900					
LCM 400 PLA	1	10/159 (6,3) 3/163 (1,8)	██████████ ██████████	██████ ████	██████████
RET 900 PLA	2	20/273 (7,3) 5/275 (1,8)	██████████ ██████████	██████ ████	██████████
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400 PLA	1	10/159 (6,3) 3/163 (1,8)	██████████ ██████████	██████ ████	██████████
RET 1200 PLA	2	24/259 (9,3) 4/248 (1,6)	██████████ ██████████	███ ███	██████████

* wyniki w modelu efektów losowych.

6.5 Zaburzenia oka

6.5.1 Podwójne widzenie

Podwójne widzenie występowało z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Tab. 46. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: podwójne widzenie.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
LCM 200 / RET 600						
LCM 200 PLA	2	17/270 (6,3) 4/260 (1,5)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 600 PLA	1	12/181 (6,6) 2/179 (1,1)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 200 / RET 900						
LCM 200 PLA	2	17/270 (6,3) 4/260 (1,5)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 900 PLA	1	10/178 (5,6) 2/179 (1,1)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 200 / RET 1200						
LCM 200 PLA	2	17/270 (6,3) 4/260 (1,5)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 1200 PLA	1	10/153 (6,5) 4/152 (2,6)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 600						
LCM 400 PLA	3	49/471 (10,4) 7/364 (1,9)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 600 PLA	1	12/181 (6,6) 2/179 (1,1)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 900						
LCM 400 PLA	3	49/471 (10,4) 7/364 (1,9)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 900 PLA	1	10/178 (5,6) 2/179 (1,1)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 1200						
LCM 400 PLA	3	49/471 (10,4) 7/364 (1,9)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 1200 PLA	1	10/153 (6,5) 4/152 (2,6)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

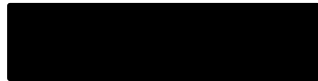
* wyniki w modelu efektów losowych.

6.5.2 Niewyraźne widzenie

Niewyraźne widzenie występowało istotnie statystycznie częściej w grupie RET 1200 w porównaniu do grupy LCM 200 [REDACTED]. Na podstawie najnowszych doniesień uzyskanych w długoterminowej obserwacji terapii retygabina pigmentacja siatkówki może powodować zaburzenia wzroku, jednak w oparciu o dostępne dane nie można tego potwierdzić.

Tab. 47. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: niewyraźne widzenie.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600					
LCM 200 PLA	1	4/107 (3,7) 5/97 (5,2)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 600 PLA	1	1/181 (0,6) 3/179 (1,7)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 200 / RET 900					
LCM 200 PLA	1	4/107 (3,7) 5/97 (5,2)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 900 PLA	1	9/178 (5,1) 3/179 (1,7)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 200 / RET 1200					
LCM 200 PLA	1	4/107 (3,7) 5/97 (5,2)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 1200 PLA	1	18/153 (11,8) 4/152 (2,6)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 600					
LCM 400 PLA	1	35/312 (11,2) 8/201 (4,0)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 600 PLA	1	1/181 (0,6) 3/179 (1,7)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LCM 400 / RET 900					
LCM 400 PLA	1	35/312 (11,2) 8/201 (4,0)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RET 900 PLA	1	9/178 (5,1) 3/179 (1,7)	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400	1	35/312 (11,2)	██████████	████	██████████
PLA		8/201 (4,0)	██████████	██	
RET 1200	1	18/153 (11,8)	██████████	████	██████████
PLA		4/152 (2,6)	██████████	██	

6.6 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

6.6.1 Nudności

Nudności występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Tab. 48. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: nudności.

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI]
LCM 200 / RET 600					
LCM 200	2	20/270 (11,8)	██████████	██	██████████
PLA		11/260 (4,2)	██████████		
RET 600	1	11/181 (6,1)	██████████	██	██████████
PLA		7/179 (3,9)	██████████		
LCM 200 / RET 900					
LCM 200	2	20/270 (11,8)	██████████	██	██████████
PLA		11/260 (4,2)	██████████		
RET 900	1	12/178 (6,7)	██████████	██	██████████
PLA		7/179 (3,9)	██████████		
LCM 200 / RET 1200					
LCM 200	2	20/270 (11,8)	██████████	██	██████████
PLA		11/260 (4,2)	██████████		
RET 1200	1	16/153 (10,5)	██████████	██	██████████
PLA		10/152 (6,6)	██████████		
LCM 400 / RET 600					
LCM 400	3	53/471 (11,3)	██████████	████	██████████

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
PLA		16/364 (4,4)			
RET 600 PLA	1	11/181 (6,1) 7/179 (3,9)			
LCM 400 / RET 900					
LCM 400 PLA	3	53/471 (11,3) 16/364 (4,4)			
RET 900 PLA	1	12/178 (6,7) 7/179 (3,9)			
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400 PLA	3	53/471 (11,3) 16/364 (4,4)			
RET 1200 PLA	1	16/153 (10,5) 10/152 (6,6)			

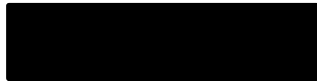
* wyniki w modelu efektów losowych.

6.6.2 Wymioty

Wymioty istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200

Tab. 49. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: wymioty.


Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 1200					
LCM 200 PLA	2	16/270 (5,9) 6/260 (2,3)			
RET 1200 PLA	1	8/153 (5,2) 8/152 (5,3)			
LCM 400 / RET 1200					
LCM 400 PLA	3	40/471 (8,5) 9/364 (2,5)			
RET 1200	1	8/153 (5,2)			

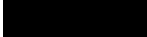


Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET	
			RR [95%CI], p	NNH	RR [95%CI]	RD [95%CI]
			RD [95%CI], p	[95% CI]	RD [95%CI]	
PLA		8/152 (5,3)				

* wyniki w modelu efektów losowych.

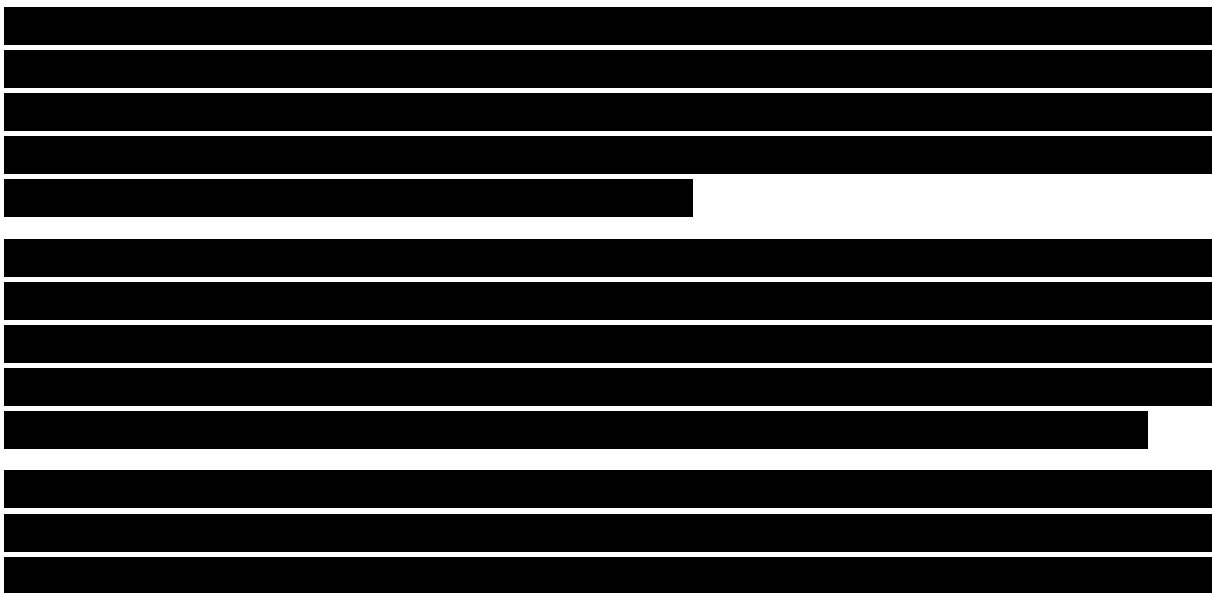
6.7 Okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego

W celu uzupełnienia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania lakoamidu, w niniejszym przeglądzie systematycznym dodatkowo wykorzystano informacje z okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR), dostarczonego przez Wnioskodawcę, obejmującego okres od 01.09.2011 do 31.08.2012. Wnioski z wcześniejszych raportów PSUR przedstawiono w dokumencie ocenionym przez AOTM w 2011 roku: 

Lakoamid (Vimpat®). Analiza bezpieczeństwa.  kwiecień 2011.

Źródłem danych na temat działań niepożądanych były badania kliniczne zakończone lub w toku, przedłużone obserwacje badań klinicznych, opisy przypadków, zgłoszenia spontaniczne osób związanych lub niezwiązanych zawodowo ze służbą zdrowia, zgłoszenia przez urzędy regulacji, przeglądy literatury itp. Dane na temat bezpieczeństwa lakoamidu obejmowały stosowanie leku w padaczkę, cukrzycę, bólu neuropatycznym, fibromialgii, chorobie zwyrodnieniowej stawów, profilaktyce migreny, a także w innych wskazaniach oraz u zdrowych ochotników.

Całkowitą ekspozycję na lakoamid od momentu rejestracji leku 29 sierpnia 2008 r. do 31 sierpnia 2012 r. oszacowano na 240 tys. pacjento-lat, natomiast w okresie objętym analizowanym PSUR – 111 tys. pacjento-lat.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7 Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



8 Dyskusja

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text block]

9 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 05 czerwca 2013 r. zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu w bezpośrednim porównaniu z placebo oraz 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące retygabinę z placebo. Łącznie odnaleziono 6 publikacji. Dodatkowo wykorzystano niepublikowane dane dla lakozamidu dostarczone przez Wnioskodawcę oraz dane z przeglądu systematycznego dla retygabiny dostępnego na stronie internetowej AOTM. Odnalezione badania miały spójne protokoły i dotyczyły populacji chorych z napadami częściowymi, które utrzymywały się pomimo leczenia 1-3 lekami przeciwpadaczkowymi.

Wyniki analizowano dla całej populacji z uwzględnieniem podziału na wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dawki lakozamidu: 200 mg/d (2 badania: Ben-Manachem 2007 i Halasz 2009) i 400 mg/d (3 badania: Ben-Manachem 2007, Halasz 2009 i Chung 2010) oraz retygabiny: 600 mg i 900 mg (2 badania: Brodie 2010 i Porter 2007) oraz 1200 mg (2 badania: French 2011 i Porter 2007).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **lakozamidu w pośrednim porównaniu do retygabiny:**

- **ocena skuteczności – LCM 200 i LCM 400 vs RET 600, RET 900 i RET 1200:**
 - średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach;
 - stosowanie RET 1200 powodowało $\geq 50\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie większej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania LCM 200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [REDACTED] w pozostałych grupach odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny;
 - stosowanie RET 1200 powodowało $\geq 75\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie większej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania LCM 200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [REDACTED] w pozostałych grupach odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny;
 - w grupie RET 1200 odnotowano większy odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej badań w porównaniu do grupy LCM 200, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej [REDACTED] w pozostałych grupach odsetek chorych, u których

nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej był porównywalny;

- procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był istotnie statystycznie większy w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600 [REDACTED] w pozostałych grupach procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był porównywalny;
- odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz ≥ 25 i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach;
- w grupie LCM 400 występował mniejszy odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej [REDACTED] [REDACTED] w pozostałych grupach odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny;
- **ocena bezpieczeństwa – LCM 200 i LCM 400 vs RET 600, RET 900 i RET 1200:**
 - zdarzenia niepożądane łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [REDACTED] [REDACTED];
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia częściej występowały w grupie RET 1200 w porównaniu do grupy LCM 200, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej [REDACTED] [REDACTED];
 - ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach; osobna analiza na podstawie badania Brodie 2010 wykazała, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do RET 900 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] jednak wyników tych nie potwierdza osobna analiza w oparciu o badanie Porter 2007 oraz łączna analiza obydwu badań z uwzględnieniem modelu efektów losowych;
 - amnezja istotnie statystycznie rzadziej występowała w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [REDACTED] [REDACTED]

- zaburzenia mowy istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupach LCM 200 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] zaburzenia mowy również rzadziej występowały w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- senność z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 900 [REDACTED]
[REDACTED] senność częściej występowała w grupie RET 1200 w porównaniu do LCM 200 oraz RET 900 i RET 1200 w porównaniu do LCM 400, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- drżenie występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 900 [REDACTED]
[REDACTED]
- zmęczenie istotnie statystycznie częściej występowało w grupie RET 600 i RET 900 w porównaniu do grupy LCM 200 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] zmęczenie częściej występowało w grupie RET 600 i RET 900 również w porównaniu do grupy LCM 400, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- niewyraźne widzenie występowało istotnie statystycznie częściej w grupie RET 1200 w porównaniu do grupy LCM 200 [REDACTED]
[REDACTED]

- wymioty istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [REDACTED]
- zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, ból głowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, astenia, zawroty głowy z uczuciem wirowania, podwójne widzenie i nudności występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

[Redacted]

10 Wnioski

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W poniższych tabelach zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE.⁷⁶

W aneksie 11.2 przedstawiono kryteria oceny jakości dowodów ogółem oraz wag punktów końcowych.

Tab. 51. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

The table is almost entirely redacted with black bars. Only the following text is visible in the first row of each of the four main sections:

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

The table consists of approximately 12 columns and 10 rows of data. Each row is separated by a horizontal line, and each column by a vertical line. The majority of the cells in the table are filled with solid black rectangles of varying sizes, completely obscuring the text underneath. The redactions are consistent across all rows, suggesting a uniform level of information concealment. The only visible text within the table area is the header information at the top of the page.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

11 Aneks

11.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 52. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
randomizacja	tak/nie	1 lub 0	
opisana, poprawna metodologia randomizacji	tak/nie	1 lub -1	
metoda podwójnie ślepej próby	tak/nie	1 lub 0	
poprawna metodologia zaślepienia	tak/nie	1 lub -1	
opis utraty pacjentów w badaniu	tak/nie	1 lub 0	
suma (max 5)			

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

11.2 Kryteria oceny według GRADE^{76,77}

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowanego efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	

11.3 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu w porównaniu z retygabiną korzystano z metody Buchera,²² wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru RR):

1. oszacowanie ryzyka względnego (RR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ryzyka względnego;
3. oszacowanie wyników RR przy użyciu funkcji eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:
$$\sqrt{(1/n_INTERWENCJA - 1/N_INTERWENCJA) + (1/n_PLACEBO - 1/N_PLACEBO)}$$
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:
$$\sqrt{(1/n_KOMPARATOR - 1/N_KOMPARATOR) + (1/n_PLACEBO - 1/N_PLACEBO)}$$
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96*SE$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

11.4 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W dniu 17.06.2013 r. przeprowadzono przegląd bazy danych <http://clinicaltrials.gov>, <http://controlled-trials.com>, <http://www.ucb.com/> z wykorzystaniem słowa kluczowego: „lacosamide” (liczba uzyskanych wyników wyniosła odpowiednio: 63, 25, 10).

Odnaleziono 2 podwójnie zaślepienie badania kliniczne z randomizacją w toku dla lakozamidu w analizowanej populacji chorych dających podstawy do przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanej interwencji ze zdefiniowanym komparatorem - retygabiną, poprzez wspólną referencję – aktywne placebo.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Tytuł badania	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization
Numer identyfikacyjny	NCT017110657
Źródło	http://clinicaltrials.gov
Sponsor	UCB Pharma SA
Interwencja	lakozamid 200 mg/d, lakozamid 400 mg/d
Komparator	placebo
Typ badania	podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lakozamidu w dawce dobowej 200 mg/d i 400 mg/d w porównaniu z placebo
Początek badania	wrzesień 2012
Koniec badania	maj 2014
Status	rekrutacja pacjentów

Tytuł badania	Searching for "Sleep Friendly" Therapies for a Sleepy Population: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial to Assess the Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy
Numer identyfikacyjny	NCT01190098
Źródło	http://clinicaltrials.gov
Sponsor	The Cleveland Clinic
Interwencja	lakozamid
Komparator	placebo
Typ badania	podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją oceniające wpływ na sen lakozamidu w porównaniu z placebo
Początek badania	sierpień 2010
Koniec badania	czerwiec 2013
Status	rekrutacja pacjentów

11.5 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 53. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
LAKOZAMID		
1	Chung 2010	Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2010 Jun;51(6):958-67. Clinical Trial Report SP754 – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.
2	Halasz 2009	Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. <i>Epilepsia</i> . 2009 Mar;50(3):443-53. Clinical Trial Report SP755 – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.
3	Ben-Manachem 2007	Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> . 2007 Jul;48(7):1308-17. Clinical Trial Report SP667 – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.
RETYGABINA		
1	French 2011	French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EM, Shin P, Hall S, Mansbach H, Nohria V; RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. <i>Neurology</i> . 2011;76(18):1555-63.
2	Brodie 2010	Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, Nohria V, Mansbach H; RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. <i>Neurology</i> . 2010;75(20):1817-24.
3	Porter 2007	Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM; 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. <i>Neurology</i> . 2007;68(15):1197-204.
BADANIA WTÓRNE		
1	Zaccara 2013	Zaccara G, Perucca P, Loiacono G, Giovannelli F, Verrotti A. The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Epilepsia</i> . 2013 Jan;54(1):66-74.
2	Gao 2013	Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. <i>Epilepsy Res</i> . 2013 Jan;103(1):31-44.
3	Bodalia 2013	Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casas JP, Wonderling D, Hingorani AD. Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2013 Jan 28. doi: 10.1111/bcp.12083.
4	Martyn-St James 2012	Martyn-St James M, Glanville J, McCool R, Duffy S, Cooper J, Hugel P, Lane PW. The efficacy and safety of retigabine and other adjunctive treatments for refractory partial epilepsy: a systematic review and indirect comparison. <i>Seizure.</i> 2012 Nov;21(9):665-78.
5	Piedad 2012	Piedad J, Rickards H, Besag FM, Cavanna AE. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. <i>CNS Drugs.</i> 2012 Apr 1;26(4):319-35.
6	Beyenburg 2012	Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia.</i> 2012;53(3):512-20.
7	Ryvlin 2011	Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. <i>Lancet Neurol.</i> 2011 Nov;10(11):961-8.
8	Costa 2011	Costa J, Fareleira F, Ascensão R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia.</i> 2011 Jul;52(7):1280-91.
9	Beyenburg 2010	Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia.</i> 2010; 51:7-26.
10	Craig 2011	Craig D, Rice S, Paton F, Fox, D, Woolacott, N. Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011.

11.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 54. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Husain A, Chung S, Faught E, Isojarvi J, McShea C, Doty P. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. <i>Epilepsia.</i> 2012 Mar;53(3):521-8.	nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (przedłużenie badania Chung 2010)
2	Sake J-K, Hebert D, Isojarvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, Eggert-Formella A, Zackheim J. A Pooled Analysis of Lacosamide Clinical Trial Data Grouped by Mechanism of Action of Concomitant Antiepi-	analiza <i>post hoc</i> 3 badań RCT dla lakozamidu włączonych do niniejszej analizy (Chung



Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	<p>leptic Drugs. CNS Drugs. 2010. 24(12):1055-1068.</p> <p>Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S, Hebert D, Isojärvi J, Doty P. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. CNS Drugs. 2010 Dec 1;24(12):1041-54.</p> <p>Beydoun A, D'Souza J, Hebert D, Doty P. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. Expert Rev Neurother. 2009 Jan;9(1):33-42.</p> <p>Borghs S, de la Loge C, Cramer JA. Defining minimally important change in QOLIE-31 scores: estimates from three placebo-controlled lacosamide trials in patients with partial-onset seizures. Epilepsy Behav. 2012 Mar;23(3):230-4.</p>	<p>2010, Halasz 2009 i Ben-Manachem 2007), brak dodatkowych danych umożliwiających porównanie pośrednie z retygabiną</p>
3	<p>Gil-Nagel A, Brodie MJ, Leroy R, Cyr T, Hall S, Castiglia M, Twomey C, VanLandingham K. Safety and efficacy of ezogabine (retigabine) in adults with refractory partial-onset seizures: Interim results from two ongoing open-label studies. Epilepsy Res. 2012 Nov;102(1-2):117-21.</p>	<p>nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (przedłużenie badań French 2011 i Brodie 2010); brak dodatkowych danych umożliwiających porównanie pośrednie z lacosamidem</p>
4	<p>Porter RJ, Burdette DE, Gil-Nagel A, Hall ST, White R, Shaikh S, DeRossett SE. Retigabine as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures: integrated analysis of three pivotal controlled trials. Epilepsy Res. 2012 Aug;101(1-2):103-12.</p>	<p>analiza <i>post hoc</i> 3 badań RCT dla retygabiny włączonych do niniejszej analizy (French 2011, Brodie 2010 i Porter 2007); brak dodatkowych danych umożliwiających porównanie pośrednie z lacosamidem</p>
Badania wtórne		
1	<p>Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, Fadda V, Verrotti A. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. Seizure. 2013 Apr 25. pii: S1059-1311(13)00097-6.</p>	<p>wyszukiwanie badań przeprowadzono w 1 bazie danych</p>
2	<p>Rheims S, Perucca E, Cucherat M, Ryvlin P. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2011 Feb;52(2):219-33.</p>	<p>brak wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania lacosamidu</p>

11.7 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę 6 badań RCT i 10 opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 55. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Ben-Manachem 2007					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	68 ośrodków w 8 krajach	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (n=418**) <p>horyzont czasowy: 18 tygodni***</p>	<ul style="list-style-type: none"> • lakozamid 200 mg/dzień (100 mg dwa razy dziennie), n=107 • lakozamid 400 mg/dzień (200 mg dwa razy dziennie), n=108 • lakozamid 600 mg/dzień (300 mg dwa razy dziennie), n=106 • placebo, n=97 	<ul style="list-style-type: none"> • mediana i średnia procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni* • odsetek pacjentów z ≥50%, ≥75%, 100% redukcją częstości napadów padaczkowych* • odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych* • procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej • zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych* • poprawa kliniczna w skali CGIC • ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza QOLIE-31; • zdarzenia niepożądane 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: od 18 do 65 lat; • osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej; • występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP; • podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni; • w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w okresie wstępnym utrzymywanie stałego dawkowania 1 do 2 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez. 			<ul style="list-style-type: none"> • spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze niż 60 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 45 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę; • potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG, w tym przedłużenie w interwale QTc; • napady natury nieepileptycznej lub psychogennej; • koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego; • odnotowane napady pierwotnie uogólnione; • odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • leczenie wspomagające wigabatryną; • chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprowadzanie w organizmie, metabolizm lub wydalanie; • przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP. 		
komentarz					
* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą; **randomizowano 421 chorych, ale do analizy bezpieczeństwa nie włączono 3 z nich z powodu nieprzestrzegania przez tych pacjentów protokołu; z oceny skuteczności wyłączono kolejnych 3 pacjentów z powodu braku oszacowania u nich parametrów skuteczności poza wartościami wyjściowymi; ***podczas pierwszych 6 tyg. zwiększano stopniowo dawkowanie lakozamidu ze 100 mg/d do 200 mg/d, 400 mg/d lub 600 mg/d.					

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Halasz 2009					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	75 ośrodków w 13 krajach	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionym lub nie (n=485) horyzont czasowy: 16 tygodni**	<ul style="list-style-type: none"> • lakozamid 200 mg/dzień (100 mg dwa razy dziennie), n=163 • lakozamid 400 mg/dzień (200 mg dwa razy dziennie), n=159 • placebo, n=163 	<ul style="list-style-type: none"> • mediana i średnia procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni* • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100%, $\geq 50\%$ i $< 75\%$, $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych* • odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych* • procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej • zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych* • poprawa kliniczna w skali CGIC • poprawa kliniczna w skali PGIC • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza QOLIE-31 • zdarzenia niepożądane 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: od 16 do 70 lat; • osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej; • występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP; • wystąpienie w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tyg. fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni; • pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez, przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej. 			<ul style="list-style-type: none"> • spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze niż 50 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 50 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę (po 3 min w pozycji siedzącej); • częstość akcji serca rejestrowana za pomocą EKG poniżej 50 lub powyżej 110 uderzeń na minutę; • potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG; • napady natury nieepileptycznej lub psychogennej; • koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego; • odnotowane napady pierwotnie uogólnione; • odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu lub wigałaty w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych bądź chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprzeczanie w organizmie, metabolizm lub wydalanie; • regularne przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP. 		
komentarz					
* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą; **podczas czterech pierwszych tyg. zwiększono stopniowo dawkowanie lakozamidu ze 100 mg/d do 200 lub 400 mg/d.					



Chung 2010					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	72 ośrodki w USA	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionym lub nie (n=405) horyzont czasowy: 18 tygodni**	<ul style="list-style-type: none">• lakozamid 400 mg/dzień (200 mg dwa razy dziennie), n=204• lakozamid 600 mg/dzień (300 mg dwa razy dziennie), n=97• placebo, n=104	<ul style="list-style-type: none">• mediana i średnia procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni*• odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100%, $\geq 50\%$ i $< 75\%$, $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych*• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych*• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej• zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych• poprawa kliniczna w skali CGIC• poprawa kliniczna w skali PGIC• ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza QOLIE-31• zdarzenia niepożądane	wg AOTM: IIA wg IADAD: 5
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none">• wiek: od 16 do 70 lat;• osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej;• występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP;• wystąpienie w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tyg. fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni;• pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez, przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej.			<ul style="list-style-type: none">• spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze niż 50 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 50 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę (po 3 min w pozycji siedzącej);• częstość akcji serca rejestrowana za pomocą EKG poniżej 50 lub powyżej 110 uderzeń na minutę;• potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG;• napady natury nieepileptycznej lub psychogennej;• koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego;• odnotowane napady pierwotnie uogólnione;• odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy;• wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu lub wigabatryny w ciągu ostatnich 6 miesięcy;• występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych bądź chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprzodzenie w organizmie, metabolizm lub wydalanie;• regularne przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP.		
komentarz					
* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą; **podczas pierwszych 6 tyg. zwiększano stopniowo dawkowanie lakozamidu ze 100 mg/d do 400 lub 600 mg/d.					

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

French 2011					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	53 ośrodków w 5 krajach	chorzy padaczką lekooporną z napadami częściowymi, z lub bez uogólnienia, aktualnie leczeni 1-3 LPP horyzont czasowy: faza podtrzymująca 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • retygabina 1 200 mg/dzień (3xd), n=153 • placebo, n=152 	<ul style="list-style-type: none"> • mediana i średnia procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni* • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100%, $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych* • odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych* • procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej) • zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych* • poprawa kliniczna w 7-stopniowej skali ocenianej przez badacza • zdarzenia niepożądane 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia		kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-75 lat; • osoby z padaczką lekooporną ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981), pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych; • podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni; • występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP. 		<ul style="list-style-type: none"> • stan medyczny lub psychiczny, który w opinii badacza mógłby mieć wpływ na zdrowie pacjenta biorącego udział w badaniu; • klinicznie istotne zaburzenia w parametrach fizykalnych, funkcji życiowych, EKG lub parametrach laboratoryjnych; • klirens kreatyniny < 50 ml/minutę; • odstęp QT (Bazzett'a) > 430 ms dla mężczyzn i > 450 ms dla kobiet; • nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku; • postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego (toczeń OUN, nowotwór, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera), zmiany organiczne lub encefalopatia; • nowotwór złośliwy w czasie ostatnich 2 lat z wykluczeniem raka podstawnomórkowego; • udział w próbie klinicznej w czasie 2 miesięcy przed pierwszą wizytą kontrolną; • wcześniejsze stosowanie retygabiny w badaniu klinicznym; • zaburzenia pola widzenia związane ze stosowaniem wigabatryny lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy; • historia pseudonapadów, zdarzenia nieepileptyczne lub inny tym napadów psychogenicznych, który mógłby być pomyłony z właściwymi napadami padaczkowymi; • napady pierwotne uogólnione; • zgrupowanie lub mnogość napadów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, jeśli nie można było oddzielić od siebie pojedynczych napadów; • stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • jakiegokolwiek czynniki mogące zakłócić prawidłowe stosowanie się do zaleceń w badaniu i raportowanie działań niepożądanych; • brak możliwości ukończenia badania w opinii badacza. 			
komentarz					
* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną).					



Brodie 2010					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloo-środkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	71 ośrodków w 13 krajach	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, aktualnie leczeni 1-3 LPP horyzont czasowy: faza podtrzymująca 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none">• retygabina 600 mg/dzień (3xd), n=181• retygabina 900 mg/dzień (3xd), n=179• placebo, n=170	<ul style="list-style-type: none">• mediana i średnia procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni*• odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100%, $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych*• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych*• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej)• zdarzenia niepożądane	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none">• wiek 18-75 lat;• zdiagnozowana padaczka odogniskowa, oporna na leczenie, pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 LPP;• podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni;			<ul style="list-style-type: none">• postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego;• zmiany organiczne lub encefalopatia;• klirens kreatyniny < 50 ml/minutę;• odstęp QT (Bazzett'a) > 430 ms dla mężczyzn i > 450 ms dla kobiet;• pierwotna padaczka uogólniona, stan padaczkowy lub skupiska napadów w czasie ostatnich 12 miesięcy;• pseudonapady padaczkowe, stosowanie wigabatryna lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy.		
komentarz					
* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną).					

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Porter 2007					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	73 ośrodki w 19 krajach	chorzy z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi z napadami częściowymi, z lub bez uogólnienia, aktualnie leczeni 1-2 LPP horyzont czasowy: faza podtrzymująca 8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • retygabina 600 mg/dzień (3xd), n=100 • retygabina 900 mg/dzień (3xd), n=95 • retygabina 1 200 mg/dzień (3xd), n=106 • placebo, n=96 	<ul style="list-style-type: none"> • mediana i średnia procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni* • odsetek pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100%, $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych* • odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych* • procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej) • poprawa kliniczna w 7-stopniowej skali ocenianej przez badacza • zdarzenia niepożądane 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 3
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 16-70 lat; • niewystarczająco kontrolowane częściowe napady padaczkowe odogniskowe (proste częściowe z komponentą motoryczną lub częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego według ILAE); • podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 30 dni; • stosowanie 1-2 LPP w ustalonej dawce spośród: kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina, topiramata, lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, benzodiazepiny lub barbiturany; • stosowanie stymulatorów nerwu błędnego było dozwolone, jeśli parametry stymulacji były utrzymywane na stałym poziomie w trakcie badania (traktowane jako jeden dodatkowy lek). 			<ul style="list-style-type: none"> • uleczalne przyczyny napadów padaczkowych; • przebycie poważnej choroby w czasie ostatnich 2 lat; • w historii choroby: pseudonapady, napady psychogeniczne lub stan padaczkowy w okresie 30 dni przed badaniem; • nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku; • klinicznie istotne zaburzenia w parametrach fizykalnych, laboratoryjnych lub elektrokardiograficznych, • iloraz inteligencji ≤ 65; • stosowanie eksperymentalnego leku w czasie ostatnich 30 dni przed badaniem; • zaburzenia pola widzenia (badano pacjentów stosujących wigabatrynę w ostatnich 3 miesiącach); • stosowanie wigabatryny, tiagabiny, felbamatu lub innych niezarejestrowanych leków przeciwpadaczkowych lub innych leków, które mogą wpłynąć na metabolizm leków przeciwpadaczkowych. 		
komentarz					
* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną).					



Zaccara 2013				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	chorzy leczeni za pomocą lakoamid w różnych wskazaniach	lakoamid	<ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE (PubMed) i Cochrane CENTRAL z datą odcięcia do maja 2011 r.; dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień, Internet, rejestr badań klinicznych <i>The National Institutes of Health</i> (NIH; www.clinicaltrials.gov) oraz bazę wyników badań klinicznych <i>Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i> (PhRMA)			10 badań RCT (3 - padaczka lekooporna [Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Manachem 2007], 4 - ból neuropatyczny, 1 - migrena, 1 - fibromialgia, 1 - choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych)	
komentarz				
-				

Gao 2013				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z lekooporną padaczką ogniskową	eslikarbazepina, retygabina, karisbamat, lakoamid, briwaracetam i perampanel jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych	<ul style="list-style-type: none">• $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych• 100% redukcja częstości napadów padaczkowych• wycofanie z leczenia• zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE, MEDLINE, <i>Cochrane</i> z datą odcięcia do 30 stycznia 2012 r.; dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień			15 badań RCT, w tym 3 badania RCT dla lakoamid i 3 badania RCT dla retygabiny, które są przedmiotem niniejszej analizy	
komentarz				
-				

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Bodalia 2013				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaślepione badania kliniczne z randomizacją	chorzy z lekooporną padaczką ogniskową	acetazolamid, karbamazepina, klobazam, klonazepam, etosuksymid, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, prymidon, walproinian sodu, tiagabina, topiramata, kwas walproinowy, wiggabatryna, zonisamid	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych • wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library 2009, issue 2), w tym rejestr Epilepsy Group, MEDLINE (1950 - marzec 2009), EMBASE (1980 - marzec 2009) oraz Current Contents Connect (1998 - marzec 2009); dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień			42 badania RCT (11 LPP, 8546 pacjentów), w tym 2 z udziałem lakozamidu (Halasz 2009 i Ben-Manachem 2007)	
komentarz				
-				

Martyn-St James 2012				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i porównanie pośrednie	badania RCT	chorzy z lekooporną padaczką ogniskową	retygabina, octan eslikarbazepiny, lakozamid, pregabalina, tiagabina, zonisamid	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych • 100% redukcja częstości napadów padaczkowych • wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i z jakiegokolwiek powodu • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE i MEDLINE In-process (OvidSP; 1950–2010/June week 3), EMBASE (1980–2010/week 25), Cochrane Database of Systematic Reviews (2010 Issue 6/2), Cochrane Central Register of Controlled Trials (2010 Issue 6/2), Database of Abstracts of Reviews of Effects (2010 Issue 6/2), Health Technology Assessment Database (2010 Issue 6/2), Science Citation Index (1899–2010/June 26th), Conference Proceedings Citation Index – Science (1990–2010/June 26th); dodatkowo przeszukiwano inne bazy danych oraz zasoby Internetu: National Guidelines Clearinghouse, National Library of Guidelines, National Horizon Scanning Centre, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials Register, WHO International Clinical Trials Registry Platform, TRIP Database, OAlster, European Medicines Agency, US Food and Drug Administration z datą odcięcia do 28.06.2010 r.			20 badań RCT, w tym 3 z udziałem retygabiny i 3 z udziałem lakozamidu, będące przedmiotem niniejszej analizy	
komentarz				
-				



Piedat 2012				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny	badania RCT lub metaanalizy, badania kliniczne przeprowadzone u ludzi	chorzy z padaczką	różne LPP, w tym lakozamid	<ul style="list-style-type: none">• efekty psychotropowe
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE, MEDLINE oraz PsycINFO z datą odcięcia do listopada 2011 r.			77 publikacji, w tym 3 badania z udziałem lakozamidu (Ben-Manachem 2001, Biton 2008, Halasz 2009)	
komentarz				
-				

Beyenburg 2012				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaślepione kontrolowane placebo badania z randomizacją	chorzy z lekooporną padaczką ogniskową	LPP indukujące i nieindukujące enzymy (w tym lakozamid i retygabina)	<ul style="list-style-type: none">• $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych• 100% redukcja częstości napadów padaczkowych
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, MEDLINE, EMBASE, <i>Index Medicus</i> oraz <i>Cochrane</i> z datą odcięcia do maja 2011 r.			37 publikacji (9860 pacjentów), w tym 3 badania RCT dla lakozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny, będące przedmiotem niniejszej analizy	
komentarz				
-				

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

Ryvlin 2011				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją	chorzy z padaczką lekooporną	leki stosowane w terapii wspomagającej w leczeniu padaczki, w tym lakozamid	<ul style="list-style-type: none"> nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>, SUDEP)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE i <i>Cochrane Library</i> w okresie od 1 stycznia 1960 r. do 31 grudnia 2010 r.; dodatkowo przeszukiwano rejestry ISRCTN, <i>meta-Register of Controlled Trials</i> , ClinicalTrials.gov, <i>Cochrane meta-analyses of AEDs</i> oraz referencje odnalezionych doniesień			112 badań RCT, w tym 3 badania RCT z udziałem lakozamidu, będące przedmiotem niniejszej analizy	
komentarz				
-				

Costa 2011				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaślepienie badania z randomizacją	chorzy z lekooporną padaczką ogniskową	okskarbazepina, lamotrygina, topiramát, gabapentyna, pregabalina, lewetyracetam, tiagabina, zonisamid, eslikarbazepina, lakozamid	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych 100% redukcja częstości napadów padaczkowych wycofanie z leczenia z jakiegokolwiek powodu wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE (1966 – październik 2009) i <i>Cochrane Library</i> (CDSR, DARE, CENTRAL; <i>Cochrane Library issue 3</i> , 2009); dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień			70 badań RCT, w tym 3 badania RCT dla lakozamidu, będące przedmiotem niniejszej analizy	
komentarz				
-				



Beyenburg 2010				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	podwójnie zaslepione badania kliniczne z randomizacją	chorzy z padaczką lekooporną	eslikarbazepina, gabapentyna, lakoamid, lewetyracetam, losigamon, lamotrygina, okskarbazepina, pregabalina, retigabina, rufinamid, tiagabina, topiramid, wigabatryna, zonisamid w porównaniu z placebo	<ul style="list-style-type: none">• ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych• 100% redukcja częstości napadów padaczkowych
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, MEDLINE, EMBASE, <i>Index Medicus</i> , <i>Cochrane</i> z datą odcięcia do grudnia 2008 r.; dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień			54 badania kliniczne (55 publikacji), w tym 1 badanie RCT dla lakoamidu, będące przedmiotem niniejszej analizy (Ben-Manachem 2007)	
komentarz				
-				

Craig 2011				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	badania RCT oraz przedłużone obserwacje badań dla retygabiny	chorzy z padaczką lekooporną ogniskową	retigabina w porównaniu do octanu eslikarbazepiny, lakoamid, pregabaliny, tiagabiny oraz zonisamidu; jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów częstych	<ul style="list-style-type: none">• ≥50% i 100% redukcja częstości napadów padaczkowych• procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni• procent dni wolnych od napadów• jakość życia• wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych• zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, <i>Cochrane Library</i> , <i>Science Citation Index</i> , <i>Conference Proceedings Citation Index</i> , <i>National Guidelines Clearinghouse</i> , <i>National Library of Guidelines</i> , <i>National Horizon Scanning Centre</i> , <i>ClinicalTrials.gov</i> , <i>Current Controlled Trials Register</i> , <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> , <i>TRIP Database</i> , <i>OAlster</i> , <i>European Medicines Agency</i> , <i>US Food and Drug Administration</i>			20 badań RCT (w tym 3 badania RCT dla lakoamidu i 3 badania RCT dla retygabiny, będące przedmiotem niniejszej analizy) oraz 3 otwarte przedłużone obserwacje badań RCT dla retygabiny	
komentarz				

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – analiza kliniczna

-

11.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

Tab. 56. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozd. 2.6)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozd. 6)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 3.2	tak
	metodyki badań?	3.1, 3.2	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2, 4.2.1	tak*
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	11.5	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.4	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 12.6	tak

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1 (tab. 11)	tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3 (tab. 13)	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1 (tab. 9)	wskazano, że badania były randomizowane
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.5 (tab. 15, 16, 17)	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1 (tab. 9)	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.4 (tab. 14)	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6 (tab. 18)	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1 (tab. 11)	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 i 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
Ogólne adnotacje			
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z	Piśmiennictwo	tak



Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	18
Tab. 2. Odsetek osób chorych na padaczkę w poszczególnych przedziałach wiekowych w 2004 r.....	20
Tab. 3. Preparaty retygabiny refundowane w Polsce we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 18 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (grupa limitowa: 243.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – retygabina; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny na receptę).....	23
Tab. 4. Deklarowane ceny preparatu Vimpat® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zgodnie z danymi UCB Pharma [REDACTED].....	24
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu i retygabiny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); data odcięcia 05.06.2013 r.....	28
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu i retygabiny w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); data odcięcia 05.06.2013 r.....	30
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu i retygabiny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; data odcięcia 05.06.2013 r.....	31
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 05.06.2013 r.....	32
Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - cz. 1.....	44
Tab. 10. Czas i schemat obserwacji w badanych pierwotnych włączonych do opracowania – dane szczegółowe.....	46
Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cz. 2.....	47
Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	48
Tab. 13. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.....	49
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.....	53
Tab. 15. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach pierwotnych – cz. 1.....	56
Tab. 16. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach pierwotnych – cz. 2.....	58
Tab. 17. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach pierwotnych – cz. 3.....	60
Tab. 18. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	62
Tab. 19. Chorzy, którzy ukończyli badania.....	64
Tab. 20. Chorzy, którzy ukończyli badania – porównanie pośrednie – lakozamid vs retygabina.....	64
Tab. 21. Ocena skuteczności: zestawienie wyników – cz. 1.....	68
Tab. 22. Ocena skuteczności: zestawienie wyników – cz. 2.....	69
Tab. 23. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.....	71



Tab. 24. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.....	72
Tab. 25. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.....	73
Tab. 28. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej.....	75
Tab. 30. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej.....	76
Tab. 26. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $< 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.....	77
Tab. 27. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.....	78
Tab. 29. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.....	79
Tab. 31. Ocena bezpieczeństwa: zestawienie wyników – cz. 1.....	84
Tab. 32. Ocena bezpieczeństwa: zestawienie wyników – cz. 2.....	85
Tab. 33. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zdarzenia niepożądane łącznie.....	87
Tab. 34. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	88
Tab. 35. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	90
Tab. 36. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zawroty głowy z zaburzeniem równowagi.....	91
Tab. 37. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: ból głowy.....	93
Tab. 38. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: amnezja.....	94
Tab. 39. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zaburzenia mowy.....	95
Tab. 40. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: senność.....	97
Tab. 41. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: drżenie.....	98
Tab. 42. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zaburzenia koordynacji ruchowej.....	99
Tab. 43. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zmęczenie.....	100
Tab. 44. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: astenia.....	101
Tab. 45. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zawroty głowy z uczuciem wirowania.....	102
Tab. 46. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: podwójne widzenie.....	104
Tab. 47. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: niewyraźne widzenie.....	105
Tab. 48. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: nudności.....	106
Tab. 49. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: wymioty.....	107

Tab. 50. Profile farmakokinetyczne leków przeciwpadaczkowych według Patsalos 2000.....	123
Tab. 50. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.....	131
Tab. 51. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	138
Tab. 52. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	142
Tab. 53. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	143
Tab. 54. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	146
Tab. 55. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	158



Spis ilustracji

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lakozamidu i retygabiny (diagram QUOROM/PRISMA).....	41
Rys. 2. Chorzy, którzy ukończyli badania (RR).....	65
Rys. 3. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).....	66

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. www.aotm.gov.pl [dostęp 10.06.2013].
- ² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ³ Kelemen A i Halasz P. Lacosamide for the prevention of partial onset. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010;6:465–71.
- ⁴ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- ⁵ Krajewska-Kułak E, Kułak W. Padaczka – problem wciąż aktualny. *Vademecum Pielęgniarki i Położnej*. 2010.
- ⁶ Majkowski J. Padaczka w codziennej praktyce lekarza. *Przewodnik Lekarza*. 2000;3:44-8.
- ⁷ Rejda K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna*. 2011;5:6-10.
- ⁸ Araszkiwicz A (red.), Meder J, Niewada M, Schizofrenia w Polsce, Biała Księga, Związek Stowarzyszeń Rodzin i Opiekunów Osób Chorych Psychiczenie, Wyd. Poznań: Termedia, 2006.
- ⁹ Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa, 2006: http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf [dostęp 31.05.2013].
- ¹⁰ Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].
- ¹¹ Rekomendacje nr 31-37/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trobalt (retygabina), tabletki powlekane odpowiednio 50 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 50 mg + 100 mg (kod EAN odpowiednio: 5909990852222, 5909990852680, 5909990852239, 5909990852598, 5909990852628, 5909990852642, 5909990852666) we wskazaniu: „terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”. www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].
- ¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. [dostęp 31.05.2013].
- ¹³ European Medicines Agency (EMA). Trobalt: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf [dostęp 31.05.2013].
- ¹⁴ Medycyna Praktyczna. Indeks Leków. <http://indeks.mp.pl/> [stan na 31.05.2013].

-
- 15 European Medicines Agency (EMA). Vimpat: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf. [dostęp 04.02.2011].
- 16 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen> [dostęp 05.06.2013].
- 17 U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 05.06.2013].
- 18 Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 05.06.2013].
- 19 Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- 20 Kalkulator dostępny na <http://moosenose.com/EBCalculator.htm> [dostęp 12.06.2013].
- 21 Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.
- 22 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- 23 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [dostęp 20.06.2013 r.].
- 24 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 137. January 2012.
- 25 Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, Fountain NB, Vaiciene N, Rudd GD. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2008 Mar;49(3):418-24. Epub 2007 Sep 19.
- 26 Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- 27 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- 28 Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retygabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia add-on) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych. Marzec 2012.
- 29 Food and Drug Administration (FDA). News & Events. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116991.htm> [dostęp 19.06.2013 r.].
-

- ³⁰ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Drug Safety Update. Antiepileptics: risk of suicidal thoughts and behaviour .
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085173> [dostęp 19.06.2013 r.].
- ³¹ The Phisician's Desk Reference. Vimpat – Product Labeling. <http://www.pdr.net/drug-summary/vimpat?druglabelid=580&id=2843> [dostęp 19.06.2013 r.].
- ³² European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/> [stan na 13.06.2013].
- ³³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 13.06.2013].
- ³⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [stan na 13.06.2013].
- ³⁵ European Medicines Agency (EMA). EMA/321395/2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/human/001245/WC500143799.pdf [dostęp 13.06.2013].
- ³⁶ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL). Informacja Prezesa Urzędu z dnia 3 czerwca 2013 r. w sprawie rekomendacji Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dotyczącej ograniczenia stosowania produktów leczniczych zawierających retygabinę. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 13.06.2013].
- ³⁷ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakozamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego. www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].
- ³⁸ Borghs S, de la Loge C, Cramer JA. Defining minimally important change in QOLIE-31 scores: estimates from three placebo-controlled lacosamide trials in patients with partial-onset seizures. *Epilepsy Behav.* 2012 Mar;23(3):230-4.
- ³⁹ ██████████ Lakozamid (Vimpat®) wleczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej. Analiza kliniczna. ██████████ czerwiec 2011.
- ⁴⁰ Unterberger I, Prieschl M, Walser G, Bergmann M, Luef G. Word-finding difficulties and retigabine: act with caution! *Epilepsia.* 2013;54(Suppl. 3):341–362.
- ⁴¹ Helmstaedter C, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy Behav.* 2013 Feb;26(2):182-7.
- ⁴² Husain A, Chung S, Faught E, Isojarvi J, McShea C, Doty P. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. *Epilepsia.* 2012 Mar;53(3):521-8.
- ⁴³ ██████████ Lakozamid (Vimpat®). Analiza bezpieczeństwa. ██████████ kwiecień 2011.
- ⁴⁴ Krauss G, Ben-Menachem E, Mameniskiene R, Vaiciene-Magistris N, Brock M, Whitesides JG, Johnson ME; SP757 Study Group. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2010 Jun;51(6):951-7.
- ⁴⁵ Fountain NB, Krauss G, Isojarvi J, Dille D, Doty P, Rudd GD. Safety and tolerability of adjunctive lacosamide intravenous loading dose in lacosamide-naive patients with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2013;54(1):58-65.

-
- 46 Cuzzola A, Ferlazzo E, Italiano D, Calabrò RS, Bramanti P, Genton P. Does lacosamide aggravate Lennox-Gastaut syndrome? Report on three consecutive cases. *Epilepsy & Behavior*. 2010;19:650–651.
- 47 Brigo F, Ausserer H, Tezzon F, Nardone R. When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav*. 2013 Jun;27(3):439-42.
- 48 Sake JK, Hebert D, Isojarvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, Eggert-Formella A, Zackheim J. A Pooled Analysis of Lacosamide Clinical Trial Data Grouped by Mechanism of Action of Concomitant Antiepileptic Drugs. *CNS Drugs*. 2010;24(12):1055-1068.
- 49 Harden CL, Cohn A, Lowe M, Serrano E. Initial post marketing experience with lacosamide in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012 Feb;98(2-3):260-3.
- 50 Edwards HB, Cole AG, Griffiths AS, Lin B, Bean A, Krauss GL. Minimizing pharmacodynamic interactions of high doses of lacosamide. *Acta Neurol Scand*. 2012 Apr;125(4):228-33.
- 51 Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockade with a difference? *Epilepsy Behav*. 2011 Nov;22(3):499-504.
- 52 Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, Palau J, García M, Villarroya T, Bonet M, Santafé C. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav*. 2012 Mar;23(3):298-304.
- 53 Leroy RF, Porter RJ, Shaikh S, DeRossett SE, Hall ST. Efficacy of Adjunctive Ezogabine (Retigabine) 600-1200mg/day by Concomitant Antiepileptic Drug in Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures. *Neurology*. 2011;0301;76(9 Suppl. 4):A289-A289
- 54 Brodie MJ, French J, McDonald S, Scott A, Lee WJ, Nohria V, DeRossett S. Adjunctive use of Ezogabine/Retigabine with either traditional sodium channel blocker or non-sodium channel blocker antiepileptic drugs, evaluation of efficacy. 64th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, New Orleans, LA, April 21-28, 2012.
- 55 D'Cruz D, Doty P, McShea C, Dimova S, DeBacker M. Long-term treatment of partial-onset seizures in adults exposed only to approved lacosamide doses: pooled analysis of three open-label extension studies. American Epilepsy Society (AES) 2012. Abst. 1.227. <http://www.aesnet.org/go/publications/aes-abstracts/abstract-search/mode/display/st/lacosamide/sy/2012/sb/All/page/2/id/15606> [dostęp 01.07.2013]
- 56 Novy J, Bartolini E, Bell GS, Duncan JS, Sander JW. Long-term retention of lacosamide in a large cohort of people with medically refractory epilepsy: A single centre evaluation. *Epilepsy Res*. 2013 Jun 21. pii: S0920-1211(13)00142-3.
- 57 Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, Palau J, García M, Villarroya T, Bonet M, Santafé C. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav*. 2012 Mar;23(3):298-304.
- 58 Kurth C, Steinhoff BJ. Long-term treatment of 107 patients with Lacosamide - experience of the epilepsy centre Kork (Germany). American Epilepsy Society (AES) 2011. Abst. 2.272. <http://www.aesnet.org/go/publications/aes-abstracts/abstract-search/mode/display/st/lacosamide/sy/2011/sb/All/id/15004> [dostęp 01.07.2013].
- 59 Baulac M, Coulbaut S, McShea C, Doty P, Friedel C. Multicenter, open-label study evaluating tolerability, safety and efficacy outcomes of lacosamide as adjunctive therapy for patients with partial-onset seizures
-

usin a flexible dose escalation schedule and individualized maintenance doses. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl. 3):176-177.

⁶⁰ Brickel N, Gandhi P, VanLandingham K, Hammond J, DeRossett S. The urinary safety profile and secondary renal effects of retigabine (ezogabine): a first-in-class antiepileptic drug that targets KCNQ (K(v)7) potassium channels. *Epilepsia*. 2012 Apr;53(4):606-12.

⁶¹ Kamel JT, DeGruyter MA, D'Souza WJ, Cook MJ. Clinical experience with using lacosamide for the treatment of epilepsy in a tertiary centre. *Acta Neurol Scand*. 2013 Mar;127(3):149-53.

⁶² Harden CL, Cohn A, Lowe M, Serrano E. Initial post marketing experience with lacosamide in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012 Feb;98(2-3):260-3.

⁶³ Edwards HB, Cole AG, Griffiths AS, Lin B, Bean A, Krauss GL. Minimizing pharmacodynamic interactions of high doses of lacosamide. *Acta Neurol Scand*. 2012 Apr;125(4):228-33.

⁶⁴ Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockade with a difference? *Epilepsy Behav*. 2011 Nov;22(3):499-504.

⁶⁵ Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp 03.06.2013].

⁶⁶ Haute Autorité de Santé (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [dostęp 03.06.2013].

⁶⁷ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> [dostęp 03.06.2013].

⁶⁸ Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac> [dostęp 03.06.2013].

⁶⁹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca> [dostęp 03.06.2013].

⁷⁰ Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.

⁷¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A national clinical guideline. April 2003 (Review date: 2004, 2007).

⁷² French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE, Sachdeo RC, Beydoun A i Glauser TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62:1261-73.

⁷³ Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (ANAES), Federation Francaise de Neurologie (FFN) i Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE). Conference de consensus. Prise en charge des epilepsies partielles pharmaco-resistantes. 3-4 mars 2004.

⁷⁴ Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*. 2000 Feb;85(2):77-85



⁷⁵ Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)-Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. Clin Pharmacokinet. 2013 Jun 20. [Epub ahead of print].

⁷⁶ Atkins D, Best D, Briss PA i wsp.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;19(328):1490.

⁷⁷ GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm> [dostęp 14.06.2013].